

A36

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003 年 12 月 31 日 (31.12.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/000363 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 47/30, 47/34, 47/12, 47/02,  
47/06, 9/52, 9/50, 9/14, 38/04, 45/00, A61P 15/00, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/007950

(22) 国際出願日: 2003 年 6 月 24 日 (24.06.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-185352 2002 年 6 月 25 日 (25.06.2002) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品  
工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,  
LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修  
町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山本 一  
路 (YAMAMOTO, Kazumichi) [JP/JP]; 〒604-0911  
京都府 京都市 中京区河原町通二条上清水  
町 3 4 1-1 1-1 1 0 9 Kyoto (JP). 齋藤 和宏  
(SAITO, Kazuhiro) [JP/JP]; 〒662-0828 兵庫県 西  
宮市 門戸西町 3-1 8 Hyogo (JP). 星野 哲夫  
(HOSHINO, Tetsuo) [JP/JP]; 〒563-0105 大阪府 豊能  
郡豊能町 新光風台 5 丁目 1 3-6 Osaka (JP).(74) 代理人: 高橋 秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.);  
〒532-0024 大阪府 大阪市 淀川区十三本町 2 丁目  
1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社大阪工場内 Os-  
aka (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO,  
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,  
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,  
YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GI, GM, KE, LS, MW, MZ,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).添付公開書類:  
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING SUSTAINED-RELEASE COMPOSITION

(54) 発明の名称: 徐放性組成物の製造方法

(57) Abstract: A process for producing a sustained-release composition, comprising mixing an aqueous solution containing a physiologically active substance and an acid or base used in a molar amount of at least 1.5 times that of physiologically active substance with a solution of biodegradable polymer and drying the obtained mixture.

(57) 要約: 生理活性物質および当該生理活性物質の 1.5 倍モル以上の酸または塩基を含む水溶液と生体内分解性ポリマーの溶解液とを混合し、次いで当該混合液を乾燥する徐放性組成物の製造方法などを提供する。

WO 2004/000363 A1

## 明細書

## 徐放性組成物の製造方法

## 技術分野

- 5 本発明は、生理活性物質と生体内分解性ポリマーからなる徐放性組成物の製造法とその方法で製造された徐放性組成物などに関する。

## 背景技術

- 10 生体内分解性ポリマーを用い、W/O 型乳化物から徐放性マイクロカプセルを製造する方法は、例えば特開昭57-118512号公報、特開昭57-150609号公報および特開平6-145046号公報などに記載されている。

- また、徐放性を有する生体内分解性ポリマーは、例えば生理活性物質を内包させるためのマイクロカプセル等の基材として有用である。この様な生体内分解性ポリマーとして、ポリ乳酸、乳酸とグリコール酸との共重合体を含むもの等（特  
15 開平11-269094号公報等）が有用であることが知られている。

特開平7-97334号公報には、生理活性ペプチドまたはその塩と末端カルボキシル基を有する生体内分解性ポリマーとからなる徐放性製剤およびその製造法が開示されている。

- 20 本発明は、W/O エマルションを安定に形成させる徐放性組成物の製造方法と、この方法により製造された徐放性組成物などを提供することを目的とする。

## 発明の開示

- 25 このような事情に鑑み、本発明者らは、W/O エマルションを安定に形成させる徐放性組成物の製造方法を開発する目的で、鋭意研究を行った結果、生理活性物質に対し過剰量の酸または塩基を含む水溶液を使用することによりW/O エマルションを安定化させることができることを見出した。これに基づいてさらに研究した結果、本発明を完成した。

すなわち本発明は、

(1) 生理活性物質および当該生理活性物質の約1.5倍モル以上の酸または塩基

を含む水溶液と生体内分解性ポリマーの溶解液とを混合し、次いで当該混合液を乾燥する徐放性組成物の製造方法；

(2) 水溶液が、生理活性物質と酸または塩基との塩を用いて得られる水溶液である前記(1)記載の方法；

5 (3) 徐放性組成物における生理活性物質の重量比が約0.001～約50重量%である前記(1)記載の方法；

(4) 生理活性物質の約1.5倍モル以上の酸または塩基を含有せしめることを特徴とする、生理活性物質を含む水溶液と生体内分解性ポリマーの溶解液との混合液の安定化方法；

10 (5) 生理活性物質の約1.5倍モル以上の酸または塩基を含有せしめることを特徴とする、生理活性物質を含む水溶液と生体内分解性ポリマーの溶解液との混合液の粘度を約3000cp以下にする方法；

(6) 生理活性物質が生理活性ペプチドである前記(1)、(4)または(5)記載の方法；

15 (7) 生理活性ペプチドがLH-RH誘導体である前記(6)記載の方法；

(8) LH-RH誘導体が一般式

5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z

〔式中、YはDLeu、DAla、DTrp、DSer(tBu)、D2NalまたはDHis(ImBzl)を示し、ZはNH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>またはGly-NH<sub>2</sub>を示す。〕で表される化合物である前記(7)記載の方法；

20 (9) 生理活性物質に対する酸または塩基の量が約1.5～約5倍モルである前記(1)、(4)または(5)記載の方法；

(10) 生理活性物質に対する酸または塩基の量が約1.65～約3倍モルである前記(1)、(4)または(5)記載の方法；

25 (11) 酸が有機酸である前記(1)、(4)または(5)記載の方法；

(12) 有機酸が脂肪酸である前記(11)記載の方法；

(13) 脂肪酸が酢酸である前記(12)記載の方法；

(14) 生体内分解性ポリマーが $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸重合体である前記(1)、(4)または(5)記載の方法；

(15)  $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸重合体が乳酸-グリコール酸重合体である前記(14)記載の方法；

(16) 乳酸-グリコール酸重合体の乳酸とグリコール酸の組成モル比が100対0～50対50である前記(15)記載の方法；

5 (17) 乳酸-グリコール酸重合体の乳酸とグリコール酸の組成モル比が100対0である前記(16)記載の方法；

(18) 乳酸-グリコール酸重合体の重量平均分子量が5000～50000である前記(15)記載の方法；

10 (19) 乳酸-グリコール酸重合体の重量平均分子量が17000～30000である前記(15)記載の方法；

(20) 生体内分解性ポリマーが重量平均分子量5000以下の重合体含有量が約5重量%以下である、重量平均分子量15000～50000の乳酸重合体である前記(1)記載の方法；

15 (21) 生体内分解性ポリマーの末端カルボキシル基量が重合体の単位質量(グラム)あたり約20～約1000  $\mu\text{mol}$  (マイクロモル) の乳酸-グリコール酸重合体である前記(1)記載の方法；

(22) 生体内分解性ポリマーの末端カルボキシル基量が生理活性物質に対して約0.1～約5倍モルである前記(1)記載の方法；

20 (23) 生体内分解性ポリマーの溶解液が、水難溶性の有機溶媒を用いた溶解液である前記(1)、(4)または(5)記載の方法；

(24) 水難溶性の有機溶媒がジクロロメタンである前記(23)記載の方法；

(25) 混合液が均一に混合されている前記(1)、(4)または(5)記載の方法；

(26) 均一に混合された液がエマルションである前記(25)記載の方法；

25 (27) エマルションがW/O型である前記(26)記載の方法；

(28) W/Oエマルションのサイズが微細である前記(27)記載の方法；

(29) 混合液の乾燥が水中乾燥である前記(1)記載の方法；

(30) 水中乾燥の外水相に浸透圧調節剤の水溶液を用いる前記(29)記載の方法；

(3 1) 浸透圧調節剤がマンニトールである前記 (3 0) 記載の方法；

(3 2) 徐放性組成物の形態が微粒子である前記 (1) 記載の方法；

(3 3) 微粒子がマイクロスフェアあるいはマイクロカプセルである前記 (3 2) 記載の方法；

5 (3 4) 1) 生理活性物質および 2) 水溶液に対して約 0.1～約 20 重量%の酸または塩基を含む水溶液と、生体内分解性ポリマーの溶解液とを混合し、次いで当該混合液を乾燥する徐放性組成物の製造方法；

(3 5) 水溶液が、生理活性物質と酸または塩基との塩を用いて得られる水溶液である前記 (3 4) 記載の方法；

10 (3 6) 前記 (1) 記載の方法を用いて製造された徐放性組成物；および

(3 7) 生理活性物質を含有する徐放性製剤の製造のための、当該生理活性物質および当該生理活性物質の約 1.5 倍モル以上の酸または塩基を含む水溶液の使用などを提供するものである。

#### 15 図面の簡単な説明

図 1 は実験例 2 で作成した W/O エマルションの様子を表す写真である。下記の数字は酢酸と薬物のモル比を表す数値である。

図 2 は実験例 6 における、ペプチド A に対して 1.5 倍モル以上の酢酸を使用した場合の、乳化時間と W/O エマルション粘度の関係を示す図である。左から順  
20 に、酢酸／薬物モル比が 1.4、1.6、1.8、2.3 および 2.8 の例を示す。

本発明で用いられる生理活性物質は、薬理学的に有用なものであれば特に限定されず、非ペプチド化合物でもペプチド化合物でもよい。非ペプチド化合物としては、アゴニスト、アンタゴニスト、酵素阻害作用を有する化合物などが用い  
25 れる。また、ペプチド化合物としては、アゴニストでもアンタゴニストでもよく、例えば、生理活性ペプチドが好ましく、分子量約 300～約 40,000、好ましくは約 400～約 30,000、さらに好ましくは約 500～約 20,000 の生理活性ペプチドなどが好適である

本発明の組成物における生理活性物質の重量比は、生理活性物質の種類、所望

の薬理効果および効果の持続期間などによって異なり特に限定されないが、組成物全体に対して、約0.001～約50重量%、好ましくは約0.02～約40重量%、より好ましくは約0.1～約30重量%、さらに好ましくは約0.1～約24重量%、最も好ましくは約5～約24重量%である。

- 5     該生理活性物質としては、特に限定されず、生理活性ペプチド、抗腫瘍剤、抗生物質、解熱、鎮痛、消炎剤、鎮咳去痰剤、鎮静剤、筋弛緩剤、抗てんかん剤、抗潰瘍剤、抗うつ剤、抗アレルギー剤、強心剤、不整脈治療剤、血管拡張剤、降圧利尿剤、糖尿病治療剤、抗凝血剤、止血剤、抗結核剤、ホルモン剤、麻薬拮抗剤、骨吸収抑制剤、血管新生抑制剤などが用いられる。
- 10    該生理活性ペプチドとしては、例えば、黄体形成ホルモン放出ホルモン(LH-RH)、インスリン、ソマトスタチン、成長ホルモン、成長ホルモン放出ホルモン(GH-RH)、プロラクチン、エリスロポイエチン、副腎皮質ホルモン、メラノサイト刺激ホルモン、甲状腺ホルモン放出ホルモン(TRH)、甲状腺刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、バソプレシン、オキシトシン、
- 15    カルシトニン、ガストリン、セクレチン、パンクレオザイミン、コレシストキニン、アンジオテンシン、ヒト胎盤ラクトーゲン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、エンケファリン、エンドルフィン、キョウトルフィン、タフトシン、サイモポイエチン、サイモシン、サイモチムリン、胸腺液性因子、血中胸腺因子、腫瘍壊死因子、コロニー誘導因子、モチリン、デイノルフィン、ボンベシン、ニューロテンシン、
- 20    セルレイン、ブラジキニン、心房性ナトリウム排泄増加因子、神経成長因子、細胞増殖因子、神経栄養因子、エンドセリン拮抗作用を有するペプチド類などおよびその誘導体、さらにはこれらのフラグメントまたはフラグメントの誘導体などが用いられる。

また、生理活性を有するペプチドとしては、LH-RH拮抗物質(米国特許第  
25    4,086,219号, 同第4,124,577号, 同第4,253,997号, 同第4,317,815号参照)が用いられる。

また、さらに生理活性を有するペプチドとしては、たとえばインスリン、ソマトスタチン、ソマトスタチン誘導体(米国特許第4,087,390号, 同第4,093,574号, 同第4,100,117号, 同第4,253,998号参照), 成長

- ホルモン, プロラクチン, 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH), メラノサイト刺激ホルモン (MSH), 甲状腺ホルモン放出ホルモン [(Pyr)Glu-His-ProNH<sub>2</sub> の構造式で表わされ、以下TRHと略記することもある] その塩およびその誘導体 (特開昭50-121273号, 特開昭52-116465号公報参照), 甲状腺刺激
- 5 ホルモン (TSH), 黄体形成ホルモン (LH), 卵胞刺激ホルモン (FSH), バソプレシン, バソプレシン誘導体 {デスモプレシン [日本内分泌学会雑誌, 第54巻第5号第676~691頁(1978)]参照}, オキシトシン, カルシトニン, 副甲状腺ホルモン, グルカゴン, ガストリン, セクレチン, パンクレオザイミン, コレシストキニン, アンジオテンシン, ヒト胎盤ラクトーゲン, ヒト絨毛性ゴナ
- 10 ドトロピン (HCG), エンケファリン, エンケファリン誘導体 [米国特許第4, 277, 394号, ヨーロッパ特許出願公開第31567号公報参照], エンドルフィン, キョウトルフィン, インターフェロン類 (例,  $\alpha$ 型,  $\beta$ 型,  $\gamma$ 型等), インターロイキン類 (例, I, II, III 等), タフトシン, サイモポイエチン, サイモシン, サイモスチムリン, 胸腺液性因子 (THF), 血中胸腺因子 (FTS)
- 15 およびその誘導体 (米国特許第4, 229, 438号参照), およびその他の胸腺因子 [医学のあゆみ, 第125巻, 第10号, 835-843頁(1983年)], 腫瘍壊死因子 (TNF), コロニー誘発因子 (CSF), モチリン, ダイノルフィン, ボムベシン, ニューロテンシン, セルレイン, ブラジキニン, ウロキナーゼ, アスパラギナーゼ, カリクレイン, サブスタンスP, 神経成長因子, 細胞増殖因子,
- 20 神経栄養因子, 血液凝固因子の第VIII因子, 第IX因子, 塩化リゾチーム, ポリミキシンB, コリスチン, グラミシジン, バシトラシンおよびエリスロポエチン (EPO), エンドセリン拮抗作用を有するペプチド類 (ヨーロッパ特許公開第436189号, 同第457195号, 同第496452号, 特開平3-94692号, 同3-130299号公報参照) などが用いられる。
- 25 前記抗腫瘍剤としては、ブレオマイシン, メソトレキセート, アクチノマイシンD, マイトマイシンC, 硫酸ビンブラスチン, 硫酸ピンクリスチン, ダウノルビシン, アドリアマイシン, ネオカルチノスタチン, シトシンアラビノシド, フルオロウラシル, テトラヒドロフルール-5-フルオロウラシル, クレスチン, ピシバニール, レンチナン, レバミゾール, ベスタチン, アジメキソン, グリチル

リチン、ポリ I : C, ポリ A : U, ポリ I C L Cなどが用いられる。

前記抗生物質としては、例えばゲンタマイシン、ジベカシン、カネンドマイシン、リビドマイシン、トブラマイシン、アミカシン、フラジオマイシン、シソマイシン、塩酸テトラサイクリン、塩酸オキシテトラサイクリン、ロリテトラサイクリン、塩酸ドキシサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、チカルシリン、セファロチン、セファロリジン、セフォチアム、セフスロジン、セフメノキシム、セフメタゾール、セファゾリン、セフォタキシム、セフォペラゾン、セフチゾキシム、モキサラクタム、チエナマイシン、スルファゼシン、アズスレオナムなどが用いられる。

10 前記の解熱、鎮痛、消炎剤としては、サリチル酸、スルピリン、フルフェナム酸、ジクロフェナック、インドメタシン、モルヒネ、塩酸ペチジン、酒石酸レボルファノール、オキシモルフォンなどが用いられる。

鎮咳去痰剤としては、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸ノスカピン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸アロクラマイド、塩酸クロフェダノール、塩酸ピコペリダミン、クロベラスチン、塩酸プロトキロール、塩酸イソプロテレノール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリンなどが用いられる。

鎮静剤としては、クロルプロマジン、プロクロルペラジン、トリフロペラジン、硫酸アトロピン、臭化メチルスコポラミンなどが用いられる。

20 筋弛緩剤としては、メタンサルホン酸プリジノール、塩化ツボクラリン、臭化バンクロニウムなどが用いられる。

抗てんかん剤としては、フェニトイン、エトサキシミド、アセタゾラミドナトリウム、クロルジアゼボキシドなどが用いられる。

抗潰瘍剤としては、メトクロプロミド、塩酸ヒスチジンなどが用いられる。

25 抗うつ剤としては、イミプラミン、クロミプラミン、ノキシプチリン、硫酸フェネルジンなどが用いられる。

抗アレルギー剤としては、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸トリベレナミン、塩酸メトジラジン、塩酸クレミゾール、塩酸ジフェニルピラリン、塩酸メトキシフェナミンなどが用いられる。



強心剤としては、トランスパイオキシカンファー、テオフィロール、アミノフィリン、塩酸エチレフリンなどが用いられる。

不整脈治療剤としては、プロプラノール、アルブレンロール、プフェトロール、オキシブレンロールなどが用いられる。

- 5 血管拡張剤としては、塩酸オキシフェドリン、ジルチアゼム、塩酸トラゾリン、ヘキソベンジン、硫酸バメタンなどが用いられる。

降圧利尿剤としては、ヘキサメトニウムプロミド、ペントリニウム、塩酸メカミルアミン、塩酸エカラジン、クロニジンなどが用いられる。

- 10 糖尿病治療剤としては、グリミジンナトリウム、グリピザイド、塩酸フェンフォルミン、塩酸プフォルミン、メトフォルミンなどが用いられる。

抗凝血剤としては、ヘパリンナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが用いられる。

- 15 止血剤としては、トロンボプラスチン、トロンビン、メナジオン亜硫酸水素ナトリウム、アセトメナフトン、 $\epsilon$ -アミノカプロン酸、トラネキサム酸、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、アドレノクロムモノアミノグアニジンメタンスルホン酸塩などが用いられる。

抗結核剤としては、イソニアジド、エタンブトール、パラアミノサリチル酸などが用いられる。

- 20 ホルモン剤としては、プレドニゾロン、リン酸ナトリウムプレドニゾロン、デキサメタゾン硫酸ナトリウム、ベタメタゾンリン酸ナトリウム、リン酸ヘキセストロール、酢酸ヘキセストロール、メチマゾールなどが用いられる。

麻薬拮抗剤としては、酒石酸レバロルファン、塩酸ナロルフィン、塩酸ナロキソンなどが用いられる。

- 25 骨吸収抑制剤としては、(硫黄含有アルキル) アミノメチレンビスフォスホン酸などが用いられる。

血管新生抑制剤としては、血管新生抑制ステロイド〔サイエンス (Science) 第221巻719頁(1983年)参照〕、フマギリン(ヨーロッパ特許公開第325199号公報参照)、フマギロール誘導体(ヨーロッパ特許公開第357061号、同第359036号、同第386667号、同第415294号公報参照)

などが用いられる。

該生理活性ペプチドの好ましい例としては、LH-RH誘導体であって、ホルモン依存性疾患、特に性ホルモン依存性癌（例、前立腺癌、子宮癌、乳癌、下垂体腫瘍など）、前立腺肥大症、子宮内膜症、子宮筋腫、思春期早発症、月経困難症、  
5 無月経症、月経前症候群、多房性卵巣症候群等の性ホルモン依存性の疾患および避妊（もしくは、その休業後のリバウンド効果を利用した場合には、不妊症）、閉経前乳癌術後再発予防またはアルツハイマー病や免疫不全等の疾患に有効なLH-RH誘導体またはその塩が用いられる。さらに性ホルモン非依存性であるがLH-RH感受性である良性または悪性腫瘍などに有効なLH-RH誘導体も用い  
10 られる。

LH-RH誘導体の具体例としては、例えば、トリートメント ウィズ GnRH アナログ: コントラバーシス アンド パースペクティブ (Treatment with GnRH analogs: Controversies and perspectives) [パルテノン パブリッシンググループ (株) (The Parthenon Publishing Group Ltd.) 発行 1996 年]、特表平 3  
15 - 503165 号公報、特開平 3-101695 号、同 7-97334 号および同 8-259460 号公報などに記載されているペプチド類が用いられる。

LH-RH誘導体としては、LH-RHアゴニストまたはLH-RHアンタゴニストが用いられるが、LH-RHアンタゴニストとしては、例えば、一般式〔I〕  
$$\text{X-D2Nal-D4C1Phe-D3Pal-Ser-A-B-Leu-C-Pro-DAlaNH}_2$$

20 (式中、Xは N(4H<sub>2</sub>-furoyl)Gly または NAc を、Aは NMeTyr、Tyr、Aph(Atz)、NMeAph(Atz) から選ばれる残基を、Bは DLys(Nic)、DCit、DLys(AzaglyNic)、DLys(AzaglyFur)、DhArg(Et<sub>2</sub>)、DAph(Atz) および DhCi から選ばれる残基を、Cは Lys(Nisp)、Arg または hArg(Et<sub>2</sub>) をそれぞれ示す) で表わされるペプチド、アバレリックス、デガレリックス、アンタレリックス、イツレリックス、オルンタ  
25 イド、セトロレリックスもしくはガニレリックスまたはその塩などが用いられる。

また、非ペプチド性の LH-RH アンタゴニストとしては、W0 95/28405 号公報 (特開平 8-295693 号)、W0 97/14697 号公報 (特開平 9-169767 号)、W0 97/14682 号公報 (特開平 9-169735 号)、W0 96/24597 号公報 (特開平 9-169768 号)、チ  
エ ノ ピ リ ジ ン 系 化 合 物 『 例 、

3-(N-Benzyl-N-methylaminomethyl) 4, 7-dihydro-5-isobutyryl-7-(2, 6-difluorobenzyl)-2-[4-[(1-hydroxycyclopropyl) carbonylamino]phenyl]-4-oxothieno[2, 3-b]pyridine 等』を記載した WO 00/00493 号公報、チエノピリミジン系化合物『例、5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2, 6-difluorobenzyl)-6-[4-(3-methoxyureido)phenyl]-3-phenylthieno[2, 3-d]pyrimidine-2, 4(1H, 3H)-dione 等』を記載した WO 00/56739 号公報、5-[(3, 5, 5, 8, 8-pentamethyl-5, 6, 7, 8-tetrahydro-2-naphthalenyl)methyl]-N-(2, 4, 6-trimethoxyphenyl)-2-furamide (アメリカ癌学会(AACR)、2002.4.6-10) などが用いられる。

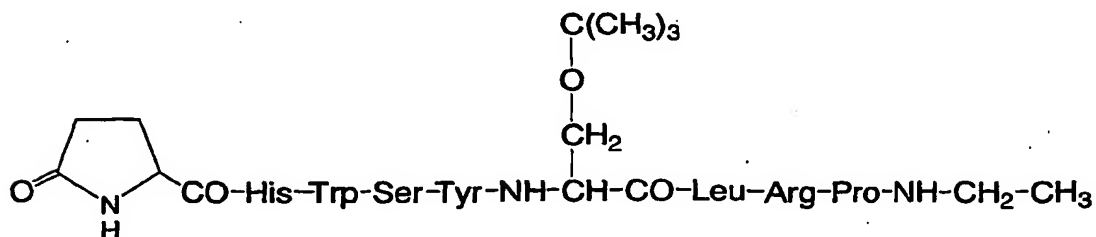
10 LH-RH アゴニストとしては、例えば、一般式 (II)

5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z

〔式中、Yは DLeu、DAla、DTrp、DSer(tBu)、D2Nal および DHis(ImBzl) から選ばれる残基を、Zは NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> または Gly-NH<sub>2</sub> をそれぞれ示す〕で表わされる生理活性ペプチドなどが用いられる。特に、Yが DLeu で、Zが NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> であるペプチドまたはその塩（即ち、5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> で表されるペプチド〔以下「ペプチドA」ともいう〕またはその塩、特にその酢酸塩（酢酸リユープロレリン））などが好適である。

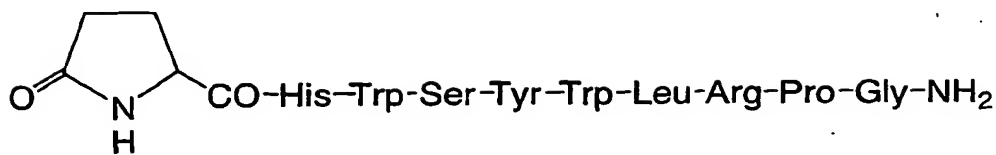
LH-RH アゴニストとして、前記のリユープロレリンの他に好ましい具体例としては、例えば、

20 (1) ブセレリン(Buserelin)



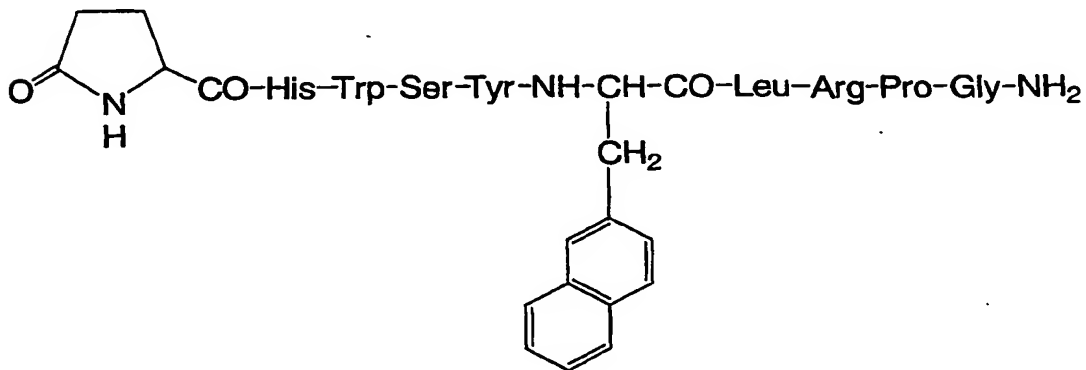
(米国特許No. 4, 024, 248、ドイツ特許第2438352号、特開昭和51-41359号)、

(2) トリプトレリン(Triptorelin)



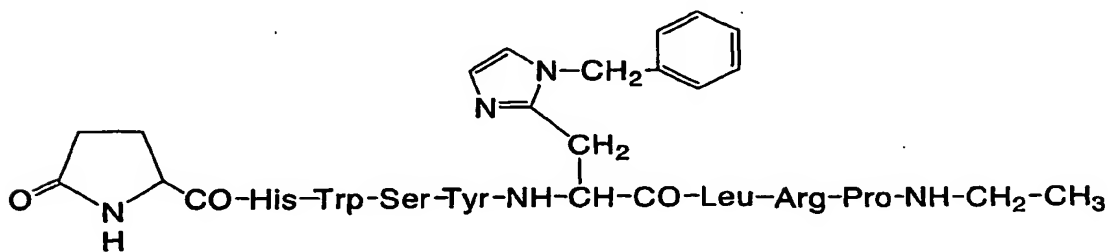
(米国特開第4010125号, 特開昭52-31073号)、

### (3) ナファレリン(Nafarelin)

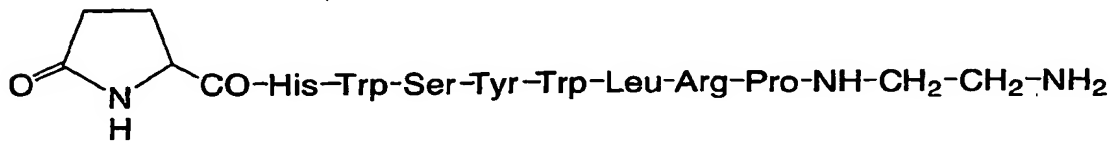


5 (米国特開第4234571号、特開昭55-164663号、同昭63-264498号、同昭64-25794号)、

#### (4) ヒストレリン(Histrelin)

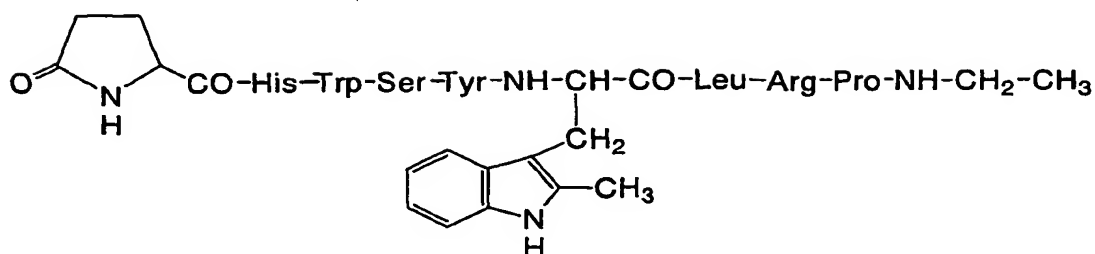


(5) デスロレリン(Deslorelin)



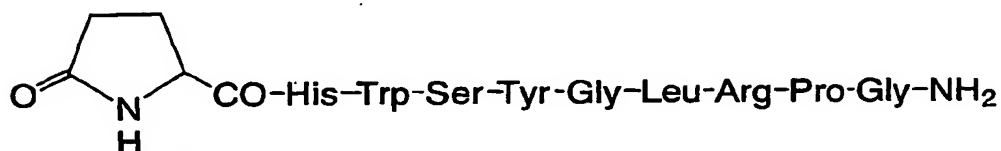
(米国特開第4569967号, 同4218439号)、

#### (6) メテレリン(Meterelin)



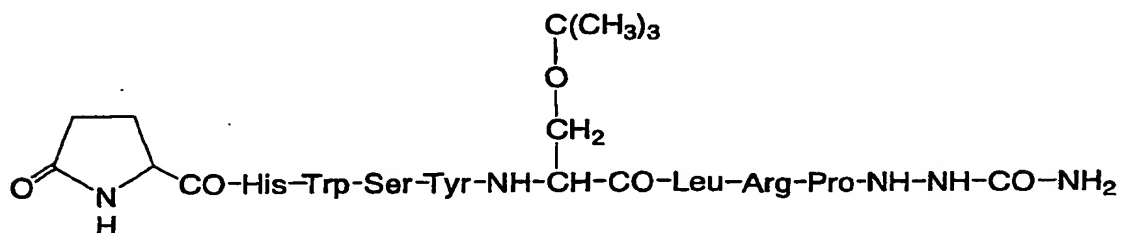
(PCT WO 91/18016)、

(7) ゴナドレリン(Gonadorelin)



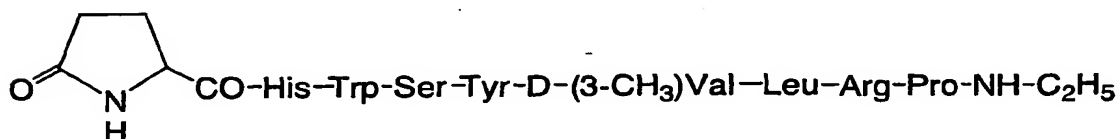
5 (ドイツ特許第2213737号)、

(8) ゴセレリン(Goserelin)



(米国特開第4100274号、特開昭52-136172号)

(9) レシレリン (Lecirelin)



10

〔ベルギー特許第897455号、特開昭59-59654号〕など、またはそれらの塩などが用いられる。

本明細書中で使用される略号の意味は次のとおりである。

略号	名称
15 N(4H <sub>2</sub> -furoyl)Gly :	N-テトラヒドロフロイルグリシン残基
NAc :	N-アセチル基
D2NaI :	D-3-(2-ナフチル)アラニン残基

	D4ClPhe	: D-3-(4-クロロ)フェニルアラニン残基
	D3Pal	: D-3-(3-ピリジル)アラニン残基
	NMeTyr	: N-メチルチロシン残基
5	Aph (Atz)	: N-[5'-(3'-アミノ-1'H-1', 2', 4'-トリアゾリル)]フェニルアラニン残基
	NMeAph (Atz)	: N-メチル-[5'-(3'-アミノ-1'H-1', 2', 4'-トリアゾリル)]フェニルアラニン残基
	DLys (Nic)	: D-(e-N-ニコチノイル)リシン残基
	Dcit	: D-シトルリン残基
10	DLys (AzaglyNic)	: D-(アザグリシルニコチノイル)リシン残基
	DLys (AzaglyFur)	: D-(アザグリシルフラニル)リシン残基
	DhArg (Et <sub>2</sub> )	: D-(N, N'-ジエチル)ホモアルギニン残基
	DAph (Atz)	: D-N-[5'-(3'-アミノ-1'H-1', 2', 4'-トリアゾリル)]フェニルアラニン残基
15	DhCi	: D-ホモシトルリン残基
	Lys (Nisp)	: (e-N-イソプロピル)リシン残基
	hArg (Et <sub>2</sub> )	: (N, N'-ジエチル)ホモアルギニン残基

その他アミノ酸に関し、略号で表示する場合、IUPAC-IUB コミッション・オブ・  
 バイオケミカル・ノーメンクレーチャー (Commission on Biochemical  
 20 Nomenclature) (ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・バイオケミストリー (European  
 Journal of Biochemistry) 第 138 巻、9～37 頁 (1984 年) による略号または該  
 当分野における慣用略号に基づくものとし、また、アミノ酸に関して光学異性体  
 がありうる場合は、特に明示しなければ L 体を示すものとする。

本発明において、「生理活性物質および当該生理活性物質の約 1.5 倍モル以上  
 25 の酸または塩基を含む水溶液」および「水溶液に対して約 0.1～約 20 重量%の酸  
 または塩基」の「酸または塩基」としては一般に製造上用いられているものであ  
 れば特に限定されないが、無機酸、有機酸、無機塩基、有機塩基、酸性または塩  
 基性アミノ酸等を用いることができる。好ましくは酸であり、より好ましくは有  
 機酸である。

- 無機酸の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等が用いられる。有機酸の好適な例としては、例えばメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のスルホン酸類；ギ酸、酢酸、プロピオン酸等の脂肪酸；シュウ酸、マロン酸、コハク酸などの脂肪族ジカルボン酸；ア
- 5 クリル酸、フマル酸、マレイン酸などの不飽和脂肪酸；フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸などの炭素環カルボン酸；その他、トリフルオロ酢酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、グリコール酸等の置換カルボン酸が用いられ、より好適には脂肪酸、乳酸、グリコール酸が用いられ、特に好適には酢酸が用いられる。
- 酸性アミノ酸の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等が用
- 10 いられ、塩基性アミノ酸の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等が用いられる。無機塩基の好適な例としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属；カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属；水素化リチウム、水素化カリウム、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属類；酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム等の無機水
- 15 酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸の塩等、並びにアルミニウム、アンモニウム等が用いられる。有機塩基の好適な例としては、例えばリチウムエトキシド、リチウム-tert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-tert-ブトキシド等の炭素数1ないし6の金属アルコキシド類；カリウムフェノキシド、ナトリウムフェノキシド等
- 20 の金属フェノキシド類；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の酢酸の塩；n-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、ジエチルアミノリチウム等の有機リチウム塩；フェニルヒドラジン、p-トリルヒドラジン等のヒドラジン類；アミジン類；水酸化第四アンモニウム類；スルホニウム塩基類；トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2,6-ピリジンジールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等のアミン類等を用いることができる。
- 25

酸が「有機酸」である場合、そのpKaは特に限定されないが、例えば、好ましくは約0.1～約6.0であり、より好ましくは約1.0～約6.0であり、さらに好まし

くは約 3.5～約 6.0 である。

本発明において、当該「酸と塩基」は、生理活性物質と独立して酸または塩基を水溶液に含有せしめてもよいし、または生理活性物質の酸または塩基との塩の形で水溶液に含有せしめてもよく、さらに生理活性物質の酸または塩基との塩および、それとは独立した酸または塩基を水溶液に含有せしめてもよい。

このように本発明で用いられる生理活性物質はそれ自身であっても、薬理学的に許容される塩であってもよい。

このような塩としては、該生理活性物質がアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸（無機の遊離酸とも称する）（例、炭酸、重炭酸、塩酸、硫酸、硝酸、ホウ酸等）、有機酸（有機の遊離酸とも称する）（例、コハク酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等）など酸との塩が用いられる。該生理活性物質が LHRH 誘導体の場合、特に酢酸を添加することが好ましく、たとえば酢酸リユープロレリンなどが好ましい。

生理活性物質がカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基（無機の遊離塩基とも称する）（例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属など）や有機塩基（有機の遊離塩基とも称する）（例、トリエチルアミン等の有機アミン類、アルギニン等の塩基性アミノ酸類等）など塩基との塩が用いられる。また、生理活性ペプチドは金属錯体化合物（例、銅錯体、亜鉛錯体等）を形成していてもよい。

これらの化合物またはその塩は、前記文献あるいは公報記載の方法あるいはこれに準じる方法で製造することができる。

ここで「生理活性物質」に対する「酸または塩基」の使用量としては、生理活性物質 1 モルに対して、約 1.5 モル倍以上使用することができ、好ましくは約 1.5 倍モル以上約 5 倍モル以下であり、より好ましくは約 1.65 倍モル以上約 3 倍モル以下である。

また、本発明において「水溶液」に対する「酸または塩基」の使用量（重量％）としては、本願発明の効果を発揮すればよく特に限定されないが、水溶液に対して約 0.1～約 20％が好ましく、より好ましくは約 1～約 15％、さらに好ましくは約 3～約 10％である。



前記で述べたように、この「酸または塩基」は、水溶液に外部から独立して含有せしめてもよいし、生理活性物質の塩の形で水溶液に含有せしめてもよく、さらに外部から独立して含有せしめる方法と生理活性物質の塩の形で水溶液に含有せしめる方法を組み合わせてもよい。

- 5 本発明における生体内分解性ポリマーとしては、例えば、生体内分解性の高分子重合物が好ましく、例えば脂肪族ポリエステル〔例えば $\alpha$ -ヒドロキシ酸類(例、グリコール酸、乳酸、2-ヒドロキシ酪酸、2-ヒドロキシ吉草酸、2-ヒドロキシ-3-メチル酪酸、2-ヒドロキシカプロン酸、2-ヒドロキシイソカプロン酸、2-ヒドロキシカプリル酸等)、 $\alpha$ -ヒドロキシ酸の環状二量体類(例、グリコリド、ラクチド等)、ヒドロキシジカルボン酸類(例、リンゴ酸)、ヒドロキシトリカルボン酸(例、クエン酸)等の単独重合体(例、乳酸重合体等)または2種以上の共重合体(例えば、乳酸/グリコール酸共重合体、2-ヒドロキシ酪酸/グリコール酸共重合体等)、あるいはこれら単独重合体および/または共重合体の混合物(例、乳酸重合体と2-ヒドロキシ酪酸/グリコール酸共重合体との混合物等)〕、ポリ- $\alpha$ -シアノアクリル酸エステル、ポリアミノ酸(例、ポリ- $\gamma$ -ベンジル-L-グルタミン酸、ポリ-L-アラニン、ポリ- $\gamma$ -メチル-L-グルタミン酸等)、無水マレイン酸系共重合体(例、スチレン/マレイン酸共重合体等)等が用いられる。これらの中で脂肪族ポリエステル、ポリ- $\alpha$ -シアノアクリル酸エステルが好ましい。さらに、脂肪族ポリエステルが特に好ましい。
- 10 脂肪族ポリエステルの中で $\alpha$ -ヒドロキシモノカルボン酸類(例、グリコール酸、乳酸等)、 $\alpha$ -ヒドロキシジカルボン酸類(例、リンゴ酸)、 $\alpha$ -ヒドロキシトリカルボン酸(例、クエン酸)等の $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸類の1種以上から合成され、遊離の末端カルボキシル基を有する重合体、共重合体、またはこれらの混合物；ポリ( $\alpha$ -シアノアクリル酸エステル)；ポリアミノ酸(例、ポリ( $\gamma$ -ベンジル-L-グルタミン酸)等)；無水マレイン酸系共重合体(例、スチレン-マレイン酸共重合体等)などが用いられる。
- 15 20 25

モノマーの結合様式としては、ランダム、ブロック、グラフトのいずれでもよい。また、前記 $\alpha$ -ヒドロキシモノカルボン酸類、 $\alpha$ -ヒドロキシジカルボン酸類、 $\alpha$ -ヒドロキシトリカルボン酸類が分子内に光学活性中心を有する場合、D

ー、Lー、DLー体のいずれを用いてもよい。これらの中でも、乳酸ーグリコール酸重合体（以下、ポリ（ラクチドーc oーグリコリド）、ポリ（乳酸ーc oーグリコール酸）あるいは乳酸ーグリコール酸共重合体と称することもあり、特に明示しない限り、乳酸、グリコール酸のホモポリマー（重合体）及びコポリマー（共重合体）を総称する。また乳酸ホモポリマーは乳酸重合体、ポリ乳酸、ポリラクチドなどと、またグリコール酸ホモポリマーはグリコール酸重合体、ポリグリコール酸、ポリグリコリドなどと称される場合がある）、ポリ（ $\alpha$ ーシアノアクリル酸エステル）などが好ましい。さらに好ましくは、乳酸ーグリコール酸重合体であり、より好ましくは、遊離の末端カルボキシル基を有する乳酸ーグリコール酸重合体である。

生体内分解性ポリマーは塩であってもよい。塩としては、例えば、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属など）や有機塩基（例、トリエチルアミン等の有機アミン類、アルギニン等の塩基性アミノ酸類等）などとの塩、または遷移金属（例、亜鉛、鉄、銅など）との塩および錯塩などが用いられる。

生体内分解性ポリマーとして乳酸ーグリコール酸重合体を用いる場合、その組成比（モル%）は100/0～約40/60が好ましく、100/0～約50/50がより好ましい。また、2カ月以上にわたって生理活性物質を放出する長期徐放型マイクロカプセルの場合、組成比が100/0である乳酸重合体も好ましく用いられる。

該「乳酸ーグリコール酸重合体」の最小繰返し単位の一つである乳酸の光学異性体比は、Dー体/Lー体（モル/モル%）が約75/25～約25/75の範囲のものが好ましい。このDー体/Lー体（モル/モル%）は、特に約60/40～約30/70の範囲のものが汎用される。

該「乳酸ーグリコール酸重合体」の重量平均分子量は、通常、約3000～約100000、好ましくは約5000～約50000、より好ましくは約8000～約30000、さらに好ましくは約17000～約30000のものが用いられる。

また、分散度（重量平均分子量/数平均分子量）は、通常約1.1～約4.0

が好ましく、さらには約 1.2 ～ 約 3.5 が好ましい。なお、本明細書で用いられる重量平均分子量および分散度は、ゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) で測定した値を意味する。重量平均分子量及び各重合体含有量は、単分散ポリスチレンを基準物質としてゲルパーミエーションクロマトグラフィー (GPC) で測定したポリスチレン換算の重量平均分子量及びそれらから算出した各重合体含有量である。また、測定は全て高速 GPC 装置 (東ソー (株) 製; HLC-8120 GPC) で行い、カラムは SuperH4000×2 及び SuperH2000 (何れも東ソー (株) 製) を使用し、移動相としてテトラヒドロフランを流速 0.6 mL/min で使用した。尚、検出方法は示差屈折率によるものである。

- 10 該「乳酸-グリコール酸重合体」の遊離の末端カルボキシル基量は、重合体の単位質量 (グラム) あたり通常約 20 ～ 約 1000  $\mu\text{mol}$  (マイクロモル) が好ましく、さらには約 40 ～ 約 300  $\mu\text{mol}$  (マイクロモル) が特に好ましい。

- 15 本発明において、「生理活性物質」に対する生体内分解性ポリマーの遊離の末端カルボキシル基量は約 0.1 ～ 約 5 倍モルが好ましく、より好ましくは約 0.2 ～ 約 4 倍モル、さらに好ましくは約 0.3 ～ 約 3.5 倍モルである。

- 前記の遊離の末端カルボキシル基量とはラベル化法により求めたもの (以下、「ラベル化法によるカルボキシル基量」と称する) をいう。具体的にポリ乳酸の場合について述べると、ポリ乳酸 Wmg を 5 N 塩酸 / アセトニトリル (v/v = 4/96) 混液 2 ml に溶解し、0.01 M  $\alpha$ -ニトロフェニルヒドラジン塩酸塩 (ONPH) 溶液 (5 N 塩酸 / アセトニトリル / エタノール = 1.02/35/15) 2 ml と 0.15 M 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩溶液 (ピリジン / エタノール = 4 v/96 v) 2 ml を加えて 40℃ で 30 分反応させた後溶媒を留去する。残滓を水洗 (4 回) した後、アセトニトリル 2 ml で溶解し、0.5 mol/l のエタノール性水酸化カリウム溶液 1 ml を加えて 60℃ で 30 分反応させる。反応液を 1.5 N 水酸化ナトリウム水溶液で希釈して Y ml とし、1.5 N 水酸化ナトリウム水溶液を対象として 544 nm 吸光度 A (/cm) を測定する。一方、DL-乳酸水溶液を基準物質として、その遊離カルボキシル基量 C mol/L をアルカリ滴定で求め、また ONPH ラベル化法で DL-乳酸ヒドラジドとしたときの 544 n

m吸光度を  $B$  ( $/cm$ ) とするとき、重合体の単位質量 (グラム) あたりの遊離の末端カルボキシル基のモル量は以下の数式で求められる。

$$[COOH] \text{ (mol/g)} = (AYC) / (WB)$$

また、該「カルボキシル基量」は生体内分解性ポリマーをトルエン-アセトン-メタノール混合溶媒に溶解し、フェノールフタレインを指示薬としてこの溶液をアルコール性水酸化カリウム溶液でカルボキシル基を滴定して求めることもできる (以下、この方法によって求めた値を「アルカリ滴定法によるカルボキシル基量」と称する) が、滴定中にポリエステル主鎖の加水分解反応を競合する結果、滴定終点が不明確になる可能性があり前記ラベル化法で定量するのが望ましい。

10 該「乳酸-グリコール酸重合体」は、例えば、乳酸とグリコール酸からの無触媒脱水重縮合 (特開昭 61-28521 号) あるいはラクチドとグリコリド等の環状ジエステル化合物からの触媒を用いた開環重合 (Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering Part A: Materials, Volume 2, Marcel Dekker, Inc. 1995 年) で製造できる。前記の公知の開環重合方法によって得られる  
15 重合体は、末端に遊離のカルボキシル基を有しているとは限らないが、例えば、EP-A-0839525 号に記載の加水分解反応に付すことにより、単位質量あたりにある程度のカルボキシル基量を有する重合体に改変することができ、これを用いることもできる。

前記の「遊離の末端カルボキシル基を有する乳酸-グリコール酸重合体」は公知の製造法 (例えば無触媒脱水重縮合法、特開昭 61-28521 号公報参照) と同様の方法またはそれに準じた方法により製造できる。

なかでも、本発明に用いられる高分子重合物としては乳酸重合体 (以下、本発明の乳酸重合体と略記する場合がある) が好ましく、例えば、乳酸のみから成る重合体、或いは乳酸とその他のモノマー (例えばグリコール酸等) との共重合体を  
25 含み、特に限定されないが、通常重量平均分子量 5000 以下の重合体含有量が約 10 重量% 以下、好ましくは重量平均分子量 5000 以下の重合体含有量が約 5 重量% 以下のものが用いられる。

また、本発明の乳酸重合体の重量平均分子量は通常 15000~50000、好ましくは 15000~40000、より好ましくは 17000~30000 で

ある。

本発明の乳酸重合体の原料となる高分子量の乳酸重合体は、市販品でも公知の方法で重合したものでもよく、その重量平均分子量は通常15000～500000、好ましくは20000～100000である。公知の重合方法としては、

- 5 例えば、乳酸及び要すればグリコール酸とを縮合重合させる方法、例えばラクチドを、要すればグリコリドと共に、例えばジエチル亜鉛、トリエチルアルミニウム、オクチル酸スズ等のルイス酸又は金属塩等の触媒を用いて開環重合させる方法、前記方法に更にカルボキシ基が保護されたヒドロキシカルボン酸誘導体を存在させてラクチドを開環重合させる方法(例えば特許国際公開 W000/35990 等)、
- 10 その他ラクチドに加熱下で触媒を添加して開環重合させる方法(例えば J. Med. Chem, 16, 897(1973)等)、例えばラクチドとグリコリドとを共重合させる方法等が用いられる。

- 重合形態としては、ラクチド等を溶融させて重合反応に付すバルク重合、ラクチド等を適当な溶媒に溶解して重合反応に付す溶液重合が用いられるが、中でも
- 15 溶液重合によって得られる重合体を本発明の乳酸重合体の原料として使用することが工業生産上好ましい。

溶液重合においてラクチドを溶解する溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、デカリン、ジメチルホルムアミド等が用いられる。

- 20 前記の如くして得られた高分子量の乳酸重合体を加水分解するには、自体公知の加水分解方法が用いられ、例えば該高分子量の乳酸重合体を適当な溶媒に溶解した後、水及び要すれば酸を加えて反応させればよい。

- 高分子量の乳酸重合体を溶解する溶媒としては、具体的には、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、例えばトルエン、*o*-キシレン、
- 25 *m*-キシレン、*p*-キシレン等の芳香族炭化水素、例えばテトラヒドロフラン等の環状エーテル、アセトン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等が用いられる。尚、高分子量の乳酸重合体の重合時に、高分子量の乳酸重合体の加水分解で使用できる溶媒を用いた場合には、重合した高分子量の乳酸重合体を単離せず、重合及び加水分解の操作を連続して行うことができる。

高分子量乳酸重合体を溶解する溶媒の使用量は、溶質である乳酸重合体に対して通常約0.1～約100倍、好ましくは約1～約10倍である。

添加する水の量は、高分子量乳酸重合体に対して通常約0.001～約1倍重量、好ましくは約0.01～約0.1倍重量である。

- 5 必要に応じて添加する酸としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸等の無機酸、例えば乳酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸等が挙げられ、好ましくはトリフルオロ酢酸が用いられる。

添加する酸の量は、高分子量乳酸重合体に対して通常0～約10倍重量、好ましくは約0.1～約1倍重量である

- 10 加水分解反応温度は、通常約0～約150℃、好ましくは約20～約80℃である。

加水分解反応時間は、高分子量の乳酸重合体の重量平均分子量及び反応温度によっても異なり、通常約10分～約100時間、好ましくは約1～約20時間である。

- 15 加水分解処理の終了時期は、加水分解生成物の重量平均分子量に基づいて判断する。即ち、加水分解処理中に適宜サンプリングを行い、サンプル中の加水分解生成物の重量平均分子量をゲルパーミエーションクロマトグラフィー（GPC）により測定し、当該分子量が約15000～約50000、好ましくは約15000～約40000、より好ましくは約17000～約30000となっている  
20 ことが確認できたら加水分解処理を停止させる。

前記の如く高分子量の乳酸重合体を加水分解する操作に付すことにより得られる、加水分解生成物を含有する溶液から、そこに含有される目的の乳酸重合体を析出させる方法としては、該加水分解生成物含有溶液を、そこに含有される目的の乳酸重合体を析出させ得る溶媒と接触させる方法等が用いられる。

- 25 加水分解生成物含有溶液の好ましい態様としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、例えばトルエン、*o*-キシレン、*m*-キシレン、*p*-キシレン等の芳香族炭化水素、例えばテトラヒドロフラン等の環状エーテル、アセトン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等ジクロロメタンやキシレン等の高分子量乳酸重合体を溶解する溶媒に、重量平均分子量15000～500

00、好ましくは15000～40000、より好ましくは17000～30000の乳酸重合体が約10～約50wt%溶解しているもの等が用いられる。

- 5 加水分解生成物含有溶液中に含有される目的の乳酸重合体を析出させ得る溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、例えばイソプロピルエーテル等の鎖状エーテル類、例えばヘキサン等の脂肪族炭化水素、水等が用いられる。

目的とする乳酸重合体を析出させ得る溶媒の使用量は、加水分解生成物含有溶液の溶媒に対して通常約0.1～約100倍重量、好ましくは約1～約10倍重量である。

- 10 この様な各溶媒の種類と使用量の組み合わせの好ましい具体例としては、例えば溶質の約1～約5倍重量のジクロロメタンを溶媒として用いられている加水分解生成物含有溶液に、溶解度を低下させる溶媒としてイソプロピルエーテルを、該ジクロロメタンに対して約2～約10倍重量使用する態様等が用いられる。

- 15 目的の乳酸重合体溶質を析出させ得る溶媒を加水分解生成物含有溶液に接触させる際の、溶媒の温度は、通常約－20～約60℃、好ましくは約0～約40℃であり、加水分解生成物含有溶液の温度は通常約0～約40℃、好ましくは約10～約30℃である。

- 20 溶媒と加水分解生成物含有溶液とを接触させる方法としては、加水分解生成物含有溶液を溶媒中に一度に加える方法、加水分解生成物含有溶液を溶媒中に滴下する方法、溶媒を加水分解生成物含有溶液中に一度に加える方法、或いは溶媒を加水分解生成物含有溶液中に滴下する方法等が用いられる。

- 25 前記のようにして得られた本発明の乳酸重合体は、末端カルボキシル基量が徐放性製剤用基材として好ましい範囲にあるため、徐放性製剤用基材として好ましいものである。さらに、生体適合性の高分子重合物としては、例えば、ポリスチレン、ポリメタアクリル酸、アクリル酸とメタアクリル酸との共重合体、ポリアミノ酸、デキストランステアレート、エチルセルロース、アセチルセルロース、ニトロセルロース、無水マレイン酸系共重合物、エチレンビニルアセテート系共重合物、ポリビニルアセテート、ポリアクリルアミドなどが用いられる。

これらの高分子重合物は1種でもよく、また2種以上の共重合物あるいは単な

る混合物でもよく、またその塩でもよい。

以下に、本発明の生理活性物質またはその塩および本発明の乳酸重合体またはその塩を含有する徐放性組成物（例えば、マイクロカプセル）の製造法を例示する以下の製造工程中、必要に応じて、以下のものを自体公知の方法により添加してもよい。

5 (1) 薬物保持剤

アルブミン、ゼラチン、クエン酸、サリチル酸、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム、デキストリン、亜硫酸水素ナトリウム、ポリエチレングリコールなどのポリオール化合物、寒天、アルギン酸、ポリビニルアルコール、塩基性アミノ酸

10 (2) 生理活性物質またはその塩の安定性、溶解性を保つためのpH調整剤

炭酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、リン酸、塩酸、水酸化ナトリウム、アルギニン、リジンおよびそれらの塩など。

(3) 生理活性物質またはその塩の安定化剤

15 アルブミン、ゼラチン、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム、デキストリン、亜硫酸水素ナトリウム、ポリエチレングリコールなどのポリオール化合物など。

(4) 保存剤

20 パラオキシ安息香酸エステル類（メチルパラベン、プロピルパラベンなど）、ベンジルアルコール、クロロブタノール、チメロサルなど

(I) W/O/W法

本方法においては、まず高分子重合体である生体内分解性ポリマーの溶解液（好ましくは有機溶媒溶液であり、より好ましくは水難溶性の有機溶媒である）を作製する。本発明の徐放性組成物（微粒子（マイクロパーティクル）の形態であることが好ましく、より好ましくはマイクロスフェアあるいはマイクロカプセルである）の製造の際に使用する溶解液は水難溶性の有機溶媒であり、沸点が約120℃以下であることが好ましい。

該有機溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素（例、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素等）、エーテル類（例、



エチルエーテル、イソプロピルエーテル等)、脂肪酸エステル(例、酢酸エチル、酢酸ブチル等)、芳香族炭化水素(例、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、アルコール類(例えば、エタノール、メタノール等)、アセトニトリルなどが用いられる。なかでもハロゲン化炭化水素が好ましく、特にジクロロメタンが好適である。

- 5 また、これらは適宜の割合で混合して用いてもよい。その場合は、ハロゲン化炭化水素とアルコール類との混液が好ましく、特にジクロロメタンとエタノールとの混液が好適である。

- 生体内分解性ポリマーの溶解液中の濃度は、生体内分解性ポリマーの分子量、溶解液の種類によって異なるが、例えば、ジクロロメタンを溶解液として用いた  
10 場合、一般的には約0.5～約70重量%、より好ましくは約1～約60重量%、特に好ましくは約2～約50重量%から選ばれる。

また、ジクロロメタンとの混有機溶媒としてエタノールを用いた場合の両者の比率は、一般的には約0.01～約50%(v/v)、より好ましくは約0.05～約40%(v/v)、特に好ましくは約0.1～約30%(v/v)から選ばれる。

- 15 次に生理活性物質は、既に記載したように当該生理活性物質の約1.5倍モル以上の酸または塩基を含む水溶液あるいは約0.1～約20重量%の濃度の酸または塩基の水溶液に溶解する。生理活性物質は適当な酸あるいは塩基との塩として溶解する場合もあり、さらにはその水溶液が水、水とアルコール類(例、メタノール、エタノール等)などとの混液を溶媒として用いることもある。

- 20 生理活性物質またはその塩の添加濃度は一般的には約0.001mg/ml～約10g/ml、より好ましくは約0.1mg/ml～約5g/mlで更に好ましくは約10mg/ml～約3g/mlである。

- 溶解補助剤、安定化剤として公知のものを用いてもよい。生理活性物質や添加剤の溶解あるいは分散には活性が失われない程度に加熱、振とう、攪拌などを行  
25 ってもよく、そうして得られた水溶液を内水相と称する。

前記により得られた内水相と油相とをホモジナイザーまたは超音波等の公知の方法で乳化し、W/Oエマルションを形成させる。

ここで混合する生体内分解性ポリマーと生理活性物質の混合比率として、生体内分解性ポリマーの単位質量(グラム)あたりの末端カルボキシル基量が生理活

性物質に対して通常約 0.01～約 10 倍モル、好ましくは約 0.1～約 5 倍モルである。

混合する油相の重量は内水相の重量に対し、約 1～約 1000 倍、好ましくは約 2～約 100 倍、より好ましくは約 3～約 30 倍である。

- 5 得られた W/O エマルションの粘度範囲は一般的には約 12～約 25℃で、約 10～約 10,000 cP で、好ましくは約 100～約 5,000 cP であり、より好ましくは約 200～約 3,000 cP であり、さらに好ましくは約 300～約 2,000 cP である。

- 10 本発明方法を工業的に実施する場合、W/O エマルションの粘度範囲は一般的には約 12～約 25℃で、約 3,000 cP 以下が好ましく、より好ましくは約 2,000 cP 以下であり、さらに好ましくは、約 300～約 2,000 cP である。

- 15 次いで、得られた W/O エマルションを水相中に加え、W (内水相) / O (油相) / W (外水相) エマルションを形成させた後、油相中の溶媒を揮散ないしは外水相中に拡散させ、マイクロカプセルを調製する。この際の外水相重量は一般的には油相重量の約 1 倍～約 10,000 倍、より好ましくは約 5 倍～約 5,000 倍、さらに好ましくは約 10 倍～約 2,000 倍、特に好ましくは約 20 倍～約 500 倍から選ばれる。

- 20 前記の外水相中には乳化剤を加えてもよい。該乳化剤は、一般に安定な W/O/W エマルションを形成できるものであればいずれでもよい。具体的には、例えば、アニオン性界面活性剤 (オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど)、非イオン性界面活性剤 (ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル [ツイーン (Tween) 80、ツイーン (Tween) 60、アトラスパウダー社]、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体 [HCO-60、HCO-50、日光ケミカルズ] など)、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチン、ヒアルロン酸などが用いられる。これらの中の 1 種類か、いくつかを組み合わせ使用してもよい。使用の際の濃度は、好ましくは約 0.01～約 10 重量%の範囲で、さらに好ましくは約 0.05～約 5 重量%の範囲で用いられる。

前記の外水相中には浸透圧調節剤を加えてもよい。該浸透圧調節剤としては、

水溶液とした場合に浸透圧を示すものであればよい。

該浸透圧調節剤としては、例えば、多価アルコール類、一価アルコール類、単糖類、二糖類、オリゴ糖およびアミノ酸類またはそれらの誘導体などが用いられる。

- 5 前記の多価アルコール類としては、例えば、グリセリン等の三価アルコール類、アラビトール、キシリトール、アドニトール等の五価アルコール類、マンニトール、ソルピトール、ズルシトール等の六価アルコール類などが用いられる。なかでも、六価アルコール類が好ましく、特にマンニトールが好適である。

- 10 前記の一価アルコール類としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどが挙げられ、このうちエタノールが好ましい。

前記の単糖類としては、例えば、アラビノース、キシロース、リボース、2-デオキシリボース等の五炭糖類、ブドウ糖、果糖、ガラクトース、マンオース、ソルボース、ラムノース、フコース等の六炭糖類が用いられ、このうち六炭糖類が好ましい。

- 15 前記のオリゴ糖としては、例えば、マルトトリオース、ラフィノース糖等の三糖類、スタキオース等の四糖類などが用いられ、このうち三糖類が好ましい。

前記の単糖類、二糖類およびオリゴ糖の誘導体としては、例えば、グルコサミン、ガラクトサミン、グルクロン酸、ガラクトツロン酸などが用いられる。

- 20 前記のアミノ酸類としては、L-体のものであればいずれも用いることができ、例えば、グリシン、ロイシン、アルギニンなどが用いられる。このうちL-アルギニンが好ましい。

- 25 これらの浸透圧調節剤は単独で使用しても、混合して使用してもよい。これらの浸透圧調節剤は、外水相の浸透圧が生理食塩水の浸透圧の約1/50～約5倍、好ましくは約1/25～約3倍となる濃度で用いられる。浸透圧調節剤としてマンニトールを用いた場合、約0.5%～約1.5%の濃度が好ましい。

有機溶媒を除去する方法としては、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法が用いられる。例えば、プロペラ型攪拌機またはマグネチックスターラーなどで攪拌しながら常圧もしくは徐々に減圧にして有機溶媒を蒸発させる方法、ロータリーエヴァポレーターなどを用いて真空度を調節しながら有機溶媒を蒸発させる方

法などが用いられる。

このようにして得られたマイクロカプセルは遠心分離または濾過して分取した後、マイクロカプセルの表面に付着している遊離の生理活性物質、乳化剤、浸透圧調節剤などを蒸留水で数回繰り返し洗浄し、再び蒸留水などに分散して凍結乾燥する。

製造工程中、粒子同士の凝集を防ぐために凝集防止剤を加えてもよい。該凝集防止剤としては、例えば、マンニトール、ラクトース、ブドウ糖、デンプン類（例、コーンスターチ等）などの水溶性多糖、グリシンなどのアミノ酸、フィブリン、コラーゲンなどのタンパク質などが用いられる。なかでも、マンニトールが好適である。

マンニトール等の凝集防止剤の添加量は、マイクロカプセル全体に対して、通常0～約24重量%である。

また、凍結乾燥後、必要であれば、減圧下マイクロカプセル同士が融着しない条件下で加温してマイクロカプセル中の水分および有機溶媒の除去を行ってもよい。好ましくは、毎分約10～約20℃の昇温速度の条件下、示差走査熱量計で求めたマイクロカプセルの中間点ガラス転移温度付近あるいは若干高い温度で加温する。より好ましくはマイクロカプセルの中間点ガラス転移温度付近あるいはこれより約30℃高い温度範囲内で加温する。とりわけ、生体内分解性ポリマーとして乳酸-グリコール酸重合体を用いる場合には好ましくはマイクロカプセルの中間点ガラス転移温度付近から中間点ガラス転移温度より約10℃高い温度範囲、さらに好ましくは、中間点ガラス転移温度付近から中間点ガラス転移温度より約5℃高い温度範囲で加温する。

加温時間はマイクロカプセルの量などによって異なるものの、一般的にはマイクロカプセル自体が所定の温度に達した後、約12時間～約168時間、好ましくは約24時間～約120時間、特に好ましくは約48時間～約96時間である。

加温方法は、マイクロカプセルの集合が均一に加温できる方法であれば特に限定されない。

該加温乾燥方法としては、例えば、恒温槽、流動槽、移動槽またはキルン中で加温乾燥する方法、マイクロ波で加温乾燥する方法などが用いられる。なかでも

恒温槽中で加温乾燥する方法が好ましい。

## (II) 相分離法

本法によってマイクロカプセルを製造する場合には、前記 (I) の水中乾燥法に記載した生理活性物質及び本発明の生体内分解性ポリマーから成る組成物を含む W/O 乳化液にコアセルベーション剤を攪拌下徐々に加えてマイクロカプセルを析出、固化させる。該コアセルベーション剤は油相体積の約 0.01～約 1,000 倍、好ましくは約 0.05～約 500 倍、特に好ましくは約 0.1～約 200 倍から選ばれる。

コアセルベーション剤としては、有機溶媒と混和する高分子系、鉱物油系または植物油系の化合物等で本発明の生体内分解性ポリマーを溶解しないものであれば特に限定はされない。具体的には、例えば、シリコン油、ゴマ油、大豆油、コーン油、綿実油、ココナッツ油、アマニ油、鉱物油、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタンなどが用いられる。これらは 2 種類以上混合して使用してもよい。

このようにして得られたマイクロカプセルを分取した後、ヘプタン等で繰り返し洗浄して生理活性物質及び本発明の生体内分解性ポリマーからなる組成物以外のコアセルベーション剤等を除去し、減圧乾燥する。もしくは、前記 (I) (i) の水中乾燥法に記載と同様の方法で洗浄を行った後に凍結乾燥、さらには加温乾燥する。

## (III) 噴霧乾燥法

本法によってマイクロカプセルを製造する場合には、前記 (I) の水中乾燥法に記載した生理活性物質及び本発明の生体内分解性ポリマーから成る組成物を含有する W/O 乳化液をノズルを用いてスプレードライヤー（噴霧乾燥器）の乾燥室内に噴霧し、極めて短時間内に微粒化液滴内の有機溶媒を揮発させ、マイクロカプセルを調製する。該ノズルとしては、例えば、二流体ノズル型、圧力ノズル型、回転ディスク型等がある。この後、必要であれば、前記 (I) の水中乾燥法に記載と同様の方法で洗浄を行った後に凍結乾燥、さらには加温乾燥してもよい。

上述のマイクロカプセル以外の剤形としてマイクロカプセルの製造法 (I) の水中乾燥法に記載した生理活性物質及び本発明の生体内分解性ポリマーから成る組成物を含む有機溶媒溶液または分散液を、例えば、ロータリーエヴァポレータ

一などを用いて真空度を調節しながら有機溶媒および水を蒸発させて乾固した後、ジェットミルなどで粉碎して微粒子（マイクロパーティクル）としてもよい。

さらには、粉碎した微粒子をマイクロカプセルの製造法（I）の水中乾燥法で記載と同様の方法で洗浄を行った後に凍結乾燥、さらには加温乾燥してもよい。

- 5 本発明において、生理活性物質に対して約 1.5～約 5 倍モルの酸または塩基を使用することが好ましい。

生理活性物質が一般式

5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z

- 10 [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物である場合、当該物質に対して約 1.5～約 5 倍モルの酸を使用することが好ましい。当該酸としては有機酸が好ましく、特に酢酸などが用いられる。

- 生体内分解性ポリマーとしては乳酸-グリコール酸重合体が好ましく、その組成モル比は 100 対 0～約 50 対 50 のものが好ましく、特に 100 対 0 の重合体も好適に用いられ、重量平均分子量 5000 以下の重合体含有量が約 5 重量%  
15 以下である、重量平均分子量 15000～50000 の乳酸重合体が好ましい。

生体内分解性ポリマーの溶解液としては、水難溶性の有機溶媒が好ましく、特にジクロロメタンが好ましい。

- 本発明において、1) 生理活性物質と酸または塩基を含む水溶液と、2) 生体内分解性ポリマーの溶解液とを混合した混合液は均一に混合されていることが好  
20 ましく、この混合液はエマルションであることが好ましい。

さらに好ましくはエマルションが W/O 型であり、そのエマルションサイズが微細なものである。

混合液の乾燥は水中乾燥法で行うことが好ましく、特に水中乾燥の外水相に浸透圧調節剤を用いることが好ましい。

- 25 浸透圧調節剤としてはマンニトールが好ましい。

本発明の徐放性組成物は、そのまままたはこれらを原料物質として種々の剤形に製剤化し、筋肉内、皮下、臓器などへの注射剤または埋め込み剤、鼻腔、直腸、子宮などへの経粘膜剤、経口剤（例、カプセル剤（例、硬カプセル剤、軟カプセル剤等）、顆粒剤、散剤等の固形製剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の液剤等）な

どとして投与することができる。

例えば、本発明の徐放性組成物を注射剤とするには、これらを分散剤（例、ツイーン（Tween）80、HCO-60等の界面活性剤、ヒアルロン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム等の多糖類など）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベンなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖、プロリンなど）等の分散媒と共に水性懸濁剤とするか、ゴマ油、コーン油などの植物油等の分散媒と共に分散して油性懸濁剤として実際に使用できる徐放性注射剤とすることができる。

本発明の徐放性組成物の粒子径は、懸濁注射剤として使用する場合には、その分散度、通針性を満足する範囲であればよく、例えば、平均粒子径として約0.1～約300 $\mu$ m、好ましくは約0.5～約150 $\mu$ mの範囲、さらに好ましくは約1から約100 $\mu$ mの範囲である。

本発明の徐放性組成物を無菌製剤にするには、製造全工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、防腐剤を添加する方法等が用いられるが、特に限定されない。

さらに、前記の徐放性組成物の徐放性注射剤は、懸濁剤として、前記の組成以外に、賦形剤（たとえば、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、ブドウ糖など）を加えて、再分散した後、凍結乾燥もしくは噴霧乾燥して固型化し、用時に、注射用蒸留水あるいは適当な分散媒を加えると、より安定した徐放性注射剤が得られる。

徐放性組成物の徐放性注射剤にマンニトール等の賦形剤を添加する場合、賦形剤の含有量は注射剤全体に対して、0～約50重量%、好ましくは約1～約20重量%である。

徐放性組成物の徐放性注射剤を用時、注射用蒸留水あるいは適当な分散媒に分散させる場合、徐放性組成物の含有量は分散媒と徐放性組成物の総量に対して、約1～約80重量%、好ましくは約10～約60重量%である。

本発明の徐放性組成物を経口投与製剤にするには、自体公知の方法に従い、本発明の徐放性組成物を例えば賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプンなど）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボ

キシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース  
など)または滑沢剤(例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレング  
リコール6000など)などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマ  
スキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングす  
ることにより経口投与製剤とすることができる。そのコーティング剤としては、  
例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメ  
チルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコー  
ル、ツイーン80、ブルロニックF68、セルロースアセテートフタレート、ヒ  
ドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースア  
セテートサクシネート、オイドラギット(ローム社製、西ドイツ、メタアクリル  
酸・アクリル酸共重合)および酸化チタン、ベンガラ等の色素が用いられる。

本発明の徐放性組成物を経鼻投与製剤とするには、自体公知の方法に従い、本  
発明方法により製造された徐放性組成物を固状、半固状または液状の経鼻投与剤  
とすることができる。たとえば、前記固状のものとしては、該徐放性組成物をそ  
のまま、あるいは賦形剤(例、グルコース、マンニトール、デンプン、微結晶セ  
ルロースなど)、増粘剤(例、天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体  
など)などを添加、混合して粉状の組成物とする。前記液状のものとしては、注  
射剤の場合とほとんど同様で、油性あるいは水性懸濁剤とする。半固状の場合は、  
水性または油性のゲル剤、あるいは軟膏状のものがよい。また、これらはいずれ  
も、pH調整剤(例、炭酸、リン酸、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなど)、  
防腐剤(例、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザル  
コニウムなど)などを加えてもよい。

本発明の徐放性組成物を坐剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明方法  
により製造された徐放性組成物を油性または水性の固状、半固状あるいは液状の  
座剤とすることができる。前記組成物に用いる油性基剤としては、マイクロカプ  
セルを溶解しないものであればよく、たとえば高級脂肪酸のグリセリド〔例、カ  
カオ脂、ウイテプソル類(ダイナマイトノーベル社)など〕、中級脂肪酸〔例、ミ  
グリオール類(ダイナマイトノーベル社)など〕、あるいは植物油(例、ゴマ油、  
大豆油、綿実油など)などが用いられる。また、水性基剤としては、たとえばポ



リエチレングリコール類、プロピレングリコール、水性ゲル基剤としては、たとえば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが用いられる。

本発明の徐放性組成物は、注射剤として用いることが好ましい。

- 5 本発明の徐放性組成物は、低毒性であるので、哺乳動物（例、ヒト、牛、豚、犬、ネコ、マウス、ラット、ウサギ等）に対して安全な医薬などとして用いることができる。

- 10 本発明の徐放性組成物またはその徐放性組成物の投与量は、主薬である生理活性物質またはその塩の種類と含量、剤形、生理活性物質またはその塩放出の持続時間、対象疾病、対象動物などによって種々異なるが、生理活性物質またはその塩の有効量であればよい。主薬である生理活性物質またはその塩の1回当たりの投与量としては、例えば、徐放性組成物が6ヵ月製剤である場合、好ましくは、成人1人当たり約0.01mg～約10mg/kg体重の範囲、さらに好ましくは約0.05mg～約5mg/kg体重の範囲から適宜選ぶことができる。

- 15 1回当たりの徐放性組成物の投与量は、成人1人当たり好ましくは、約0.05mg～約50mg/kg体重の範囲、さらに好ましくは約0.1mg～約30mg/kg体重の範囲から適宜選ぶことができる。

- 20 投与回数は、数週間に1回、1か月に1回、または数か月（例、3ヵ月、4ヵ月、6ヵ月など）に1回等、主薬である生理活性物質またはその塩の種類と含量、剤形、生理活性物質またはその塩放出の持続時間、対象疾病、対象動物などによって適宜選ぶことができる。

- 25 本発明の徐放性組成物またはその徐放性組成物は、含有する生理活性物質またはその塩の種類に応じて、種々の疾患などの予防・治療剤として用いることができるが、例えば、生理活性物質またはその塩がLH-RH誘導体である場合には、ホルモン依存性疾患、特に性ホルモン依存性癌（例、前立腺癌、子宮癌、乳癌、下垂体腫瘍など）、前立腺肥大症、子宮内膜症、子宮筋腫、思春期早発症、月経困難症、無月経症、月経前症候群、多房性卵巢症候群等の性ホルモン依存性の疾患の予防・治療剤および避妊（もしくは、その休薬後のリバウンド効果を利用した場合には、不妊症の予防・治療）剤、アルツハイマー病や免疫不全等の疾患の予

防・治療剤などとして用いることができる。さらに、性ホルモン非依存性であるがLH-RH感受性である良性または悪性腫瘍などの予防・治療剤としても用いることができる。

5 乳癌細胞にはホルモン感受性があり、エストロゲンにより増殖する乳癌細胞があるため、酢酸リュープロレリンをはじめとするホルモン療法薬剤を閉経前の術後再発予防剤として用いることは困難であると考えられていたが、前記の公知の方法またはそれに準じた方法により製造された LH-RH アゴニストまたはアンタゴニスト（好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン）を含有してなる剤（好ましくは、リュープロレリンまたはその塩  
10 （好ましくは酢酸リュープロレリン）を含有してなる徐放型マイクロカプセルを含有してなる剤）は、予想外にも、閉経前乳癌の術後再発予防剤または再発抑制剤として用いることができる。

前記の LH-RH アゴニストまたはアンタゴニスト（好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン）を含有してなる剤（好  
15 ましくは、リュープロレリンまたはその塩（好ましくは酢酸リュープロレリン）を含有してなる徐放型マイクロカプセルを含有してなる剤）を含有する徐放性組成物は、そのまま皮下、筋肉内、血管など（好ましくは皮下など）に容易に注射剤および埋め込み剤など（好ましくは注射剤など）として投与することができる。また、その他前記の種々の製剤に成形して投与することもでき、そのような製剤  
20 を製造する際の原料物質としても使用され得る。

また、前記 LH-RH アゴニストまたはアンタゴニストを含有する徐放性組成物の投与量は、対象疾患、LH-RH アゴニストまたはアンタゴニスト（好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン）の含量、  
25 剤形、LH-RH アゴニストまたはアンタゴニスト（好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン）の持続時間、投与対象動物[例、温血哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ウマなど）]により種々異なるが、該 LH-RH アゴニストまたはアンタゴニスト（好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン）の有効量であればよい。たとえば、前記温血哺乳動物に1回あたり投与量と

して、約0.01mgないし約100mg/kg体重、好ましくは約0.02mgないし約50mg/kg体重、さらに好ましくは約0.05mgないし約20mg/kg体重の範囲から適宜選ぶことができる。

また、前記 LH-RH アゴニストまたはアンタゴニストを含有する徐放性組成物を  
5 注射剤として投与する場合、成人患者（体重60kgに対し）においては、一月あたり LH-RH アゴニストまたはアンタゴニスト（好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン）を通常約0.01から約50mg程度、好ましくは約0.1から約20mg程度、より好ましくは約0.1から約15mg程度を皮下あるいは筋肉内に投与すればよい。

10 LH-RH アゴニストまたはアンタゴニスト（好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン）を含有してなる剤（好ましくは、リュープロレリンまたはその塩（好ましくは酢酸リュープロレリン）を含有してなる徐放型マイクロカプセルを含有してなる剤）の投与期間は、特に限定されないが、通常約1～約5年、好ましくは約2年である。

15 他の動物の場合も、体重60kgあたりに換算した量を投与することができる。また、前記の LH-RH アゴニストまたはアンタゴニスト（好ましくは、式  $5\text{-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C}_6\text{H}_5$  で表されるペプチドまたはその塩（以下、単に「リュープロレリンまたはその塩」と称する場合がある））、より好ましくは酢酸リュープロレリンは、必要に応じて糖衣を施した錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、徐放性製剤などとして経口的に、あるいは水もしくはそれ以外の薬学的に許容し得る液との無菌性溶液、または懸濁液剤、徐放性製剤（特に徐放型マイクロカプセル）などの注射剤、埋め込み剤（生体内分解性ポリマーを基材として成型されたもの、チタンなどの生体内適合性金属の筒に封入され、一定速度で活性成分を放出するもの）、生体に投与可能な有機溶媒に生体内分解  
20 性ポリマーおよび薬物を溶解あるいは分散した注射剤、または溶液、懸濁液剤などの経鼻投与製剤の形で非経口的に投与できるが、好ましくは徐放性製剤として、特に好ましくは徐放性注射剤として投与される。また、徐放性製剤が徐放型マイクロカプセルである場合、約2カ月以上にわたって LH-RH アゴニストあるいはアンタゴニストを放出する長期徐放型マイクロカプセルであることが好ましい。

リユープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リユープロレリンを生理学的に認められる公知の担体、香味剤、賦形剤、ベヒクル、防腐剤、安定剤、結合剤などとともに一般に認められた製剤実施に要求される単位用量形態で混和することによって前記製剤を製造することができる。

- 5 錠剤、カプセル剤などに混和することができる添加剤としては、例えばゼラチン、コーンスターチ、トラガント、アラビアゴムのような結合剤、結晶性セルロースのような賦形剤、コーンスターチ、ゼラチン、アルギン酸などのような膨化剤、ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、ショ糖、乳糖またはサッカリンのような甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリーのような香味剤など
- 10 が用いられる。調剤単位形態がカプセルである場合には、前記タイプの材料にさらに油脂のような液状担体を含有することができる。注射のための無菌組成物は注射用水のようなベヒクル中の活性物質、胡麻油、椰子油などのような天然産出植物油などを溶解または懸濁させるなどの通常の製剤実施に従って処方することができる。注射用の水性液としては、例えば、生理食塩水、ブドウ糖やその他の
- 15 補助薬を含む等張液（例えば、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウムなど）などが用いられ、適当な溶解補助剤、例えば、アルコール（例、エタノール）、ポリアルコール（例、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン性界面活性剤（例、ポリソルベート80（TM）、HCO-50）などと併用してもよい。油性液としては、例えば、ゴマ油、大豆油などが用
- 20 いられ、溶解補助剤である安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどと併用してもよい。

- また、前記製剤は、例えば、緩衝剤（例えば、リン酸塩緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液など）、無痛化剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインなど）、安定剤（例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコールなど）、
- 25 保存剤（例えば、ベンジルアルコール、フェノールなど）、酸化防止剤などと配合してもよい。調製された注射液は通常、適当なアンプル、バイアルなどの密封容器に充填される。

#### 実施例

以下に実施例を挙げて、本発明をさらに具体的に説明する。

#### 実施例 1

DL-乳酸重合体（重量平均分子量 21,900）206.6g をジクロロメタン 354.8g で溶解した溶液を約 30℃ に温調した。この溶液 381.5g を量り取り、酢酸リュープロレリン 15.8g を 16.6g の酢酸水溶液（氷酢酸 0.6g を蒸留水 31.75g に溶解）に溶解して約 55℃ に加温した水溶液と混合し、ミニミキサー（特殊機化製）を用いて乳化し W/O 乳化物を形成した（回転数約 10,000 rpm）。次いでこの W/O 乳化物を約 18℃ に冷却後、予め約 18℃ に温調しておいた 0.1%（w/w）ポリビニルアルコール（EG-40、日本合成化学製）+1% マンニトール水溶液 25 リットル中に注入し、HOMOMIC LINE FLOW（特殊機化製）を用いて二次乳化し W/O/W 乳化物とした（タービン回転数約 7,000 rpm、循環ポンプ回転数約 2000 rpm）。この W/O/W 乳化物を約 3 時間水中乾燥し、75 μm の標準篩を用いて篩過し、次いで遠心機（H-600S、国産遠心器製）を用いて連続的にマイクロスフェアを沈降させて捕集した（回転数約 2,000 rpm、流量約 600 ml/min）。捕集されたマイクロスフェアは少量の蒸留水に再分散し、90 μm の標準篩を用いて篩過した後、マンニトール 18.9g を添加し、凍結乾燥機（TRIOMASTER、共和真空製）で凍結乾燥して粉末（マイクロマイクロスフェア末）を得た。得られたマイクロスフェアの酢酸リュープロレリン含量は 8.2% であり、回収率も約 75% であった。

酢酸の添加により良好に W/O エマルションを得ることができ、外水相にマンニトールを添加することにより、得られたマイクロスフェアの分散性を改善することができる。

#### 実験例 1

DL-乳酸重合体（重量平均分子量 21,900）151.3g をジクロロメタン 259.9g で溶解した溶液を約 30℃ に温調した。この溶液 373.7g を量り取り、酢酸リュープロレリン 15.5g を 16.2g の酢酸水溶液（氷酢酸 0.6g を蒸留水 31.7g に溶解）に溶解して約 55℃ に加温した水溶液と混合し、ミニミキサー（特殊機化製）を用いて乳化し W/O 乳化物を形成した（回

転数約 10,000 rpm)。乳化開始 2, 5, 8 分後に W/O エマルションを一部回収し、粘度測定（振動粘度測定計）し、その結果を表 1 に示した。

[表 1]

乳化時間	粘度	測定温度
2 分	798cp	19.7℃
5 分	1440cp	19.7℃
8 分	2290cp	18.9℃

- 安定な W/O エマルションが得られ、乳化時間 8 分ではやや粘度が高いものの、5 分乳化でも製造上問題となるような粘度の上昇はなかった。

#### 比較例 1

- DL-乳酸重合体（重量平均分子量 21,900）151.1g をジクロロメタン 259.8g で溶解した溶液を約 30℃ に温調した。この溶液 374.6g を量り取り、酢酸リユープロレリン 15.5g を 15.9g の蒸留水に溶解して約 55℃ に加温した水溶液と混合し、ミニミキサー（特殊機化製）を用いて乳化し W/O 乳化物を形成した（回転数約 10,000 rpm）。乳化開始 2, 4 分後に W/O エマルションを一部回収し、粘度測定（振動粘度測定計）し、その結果を表 2 に示した。

[表 2]

乳化時間	粘度	測定温度
2 分	1870cp	22.1℃
4 分	4750cp	19.9℃

- 4 分で W/O エマルションの粘度が上昇した。酢酸添加系で行った実験例 1 と比較して、W/O エマルションの粘度上昇が顕著であった。

#### 実験例 2

- 酢酸リユープロレリン（薬物含量 97.4%、酢酸含量 6.0%）0.2061g を酢酸濃度の異なる酢酸水溶液 0.2116g に溶解し、DL-乳酸重合体（重量平均分子量 21,900）1.82g をジクロロメタン 3.15g で溶解した溶液を添加後、ボルテックスミキサーで約 30 秒間攪拌することにより W/O エマルションを作製した。W/O エマルションの様子を比較した。その結果を図 1

に示す。酢酸量が薬物に対して約 1.8 倍モルの場合小さなエマルション粒子が形成されているようであった。1.4 倍モルでは薬物がゲル化、1.6 倍モルではややゲル化傾向が認められた。1.8、2.3、2.8 倍モルでは均一なエマルションが得られたが、1.8 倍モルのエマルションは青みがかったほぼ透明色であるのに対し、

5 2.3 倍モル以上はやや白っぽいエマルション色であった。また約 1.7 倍モルにおいても青みのある透明色を呈したことを確認した。このことから青みのある透明色を呈した 1.7~1.8 倍モルが最も微細なエマルション粒子を形成したと考えられた。

### 実験例 3

- 10 酢酸リユープロレリン（薬物含量 97.4%、酢酸含量 6.0%）0.2 g を酢酸濃度の異なる酢酸水溶液 0.2116 g に溶解し、乳酸グリコール酸共重合体（重量平均分子量 10500）1.82 g をジクロロメタン 3.15 g で溶解した溶液を添加後、ボルテックスミキサーで約 30 秒間攪拌することにより W/O エマルションを作製した。W/O エマルションの様子を比較したところ、酢酸量が薬
- 15 物に対して約 1.8 倍モルの場合均一なエマルション粒子が形成されているようであった。1.3、1.4 倍モルでは油相と内水相の分離が認められた。

### 実験例 4

- 酢酸リユープロレリン（薬物含量 97.4%、酢酸含量 6.0%）0.2 g を酢酸濃度の異なる酢酸水溶液 0.2116 g に溶解し、DL-乳酸重合体（重量平均分子量 14500）1.82 g をジクロロメタン 3.15 g で溶解した溶液を
- 20 添加後、ボルテックスミキサーで約 30 秒間攪拌することにより W/O エマルションを作製した。W/O エマルションの様子を比較したところ、酢酸量が薬物に対して約 1.8 倍モルの場合均一なエマルション粒子が形成されているようであった。
- 1.3、1.4 倍モルでは油相と内水相の分離が認められた。

### 25 実験例 5

実施例 1 で得られたマイクロスフェア約 110 mg を 0.3 ml の分散媒（0.15 mg のカルボキシメチルセルロース、0.3 mg のポリソルベート 80、15 mg のマンニトールを溶解した蒸留水）に分散して 7 週齢雄性 SD ラットの背部皮下に 22 G 注射針で投与した。投与から所定時間後にラットを屠殺して投与

部位に残存するマイクロスフェアを取り出し、この中のペプチドAを定量してその初期含量で除して求めた残存率を表3に示す。

〔表3〕

5	残存率：ペプチドA		残存率：ペプチドA	
	1日	96.6%	16週	44.3%
	2週	89.8%	20週	18.9%
	4週	84.1%	26週	3.7%
	8週	73.6%	28週	2.8%
10	12週	56.4%		

表3から明らかなように、ペプチドAのみを処方して製造した実施例1のマイクロスフェアは、生理活性物質を高いトラップ効率で含むことができ、分散性も良好であり、生理活性物質の初期の過剰放出も抑止した。また、このマイクロスフェアは非常に長期にわたって生理活性物質を一定速度で放出している。

#### 15 実験例 6

ペプチドA酢酸塩0.6gを2wt%酢酸水溶液0.65gに溶解した(ペプチドAに対して1.5倍モル以上)。これにポリ乳酸(重量平均分子量21,000)5.4gをジクロロメタン9.45gで溶解した溶液を添加し、手で軽く分散させた後ポリトロン(キネマティカ社製)で所定時間乳化しW/Oエマルションを作製した。乳化時間を変え、

20 W/Oエマルションの粘度を測定した。その結果を図2に示す。

同様にして、ペプチドA0.6gを2wt%酢酸水溶液0.635gに溶解した(ペプチドAに対して1.5倍モル未満)。これにポリ乳酸(重量平均分子量21,000)5.4gをジクロロメタン9.45gで溶解した溶液を添加し、手で軽く分散させた後ポリトロン(キネマティカ社製)で所定時間乳化しW/Oエマルションを作製した。

25 ペプチドAに対して1.5倍モル未満の酢酸を使用したものは比較的短い乳化時間でW/Oエマルションの粘度が上昇することがあったが、ペプチドAに対して1.5倍モル以上の酢酸を使用したものはW/Oエマルションが安定で、図2に示されるように短時間で粘度が上昇したりすることもなく容易にW/Oエマルションを製造することができた。



以上の実験結果から、薬物に対して約 1.5 倍モル以上の酢酸共存により W/O エマルジョンが安定化し、約 1.65 倍モル以上では比較的微細なエマルジョンが得られることがわかった。O 相のポリマーとしては乳酸重合体や乳酸グリコール酸重合体で確認できており、最終製剤の製造性も改善できた。

5

#### 産業上の利用可能性

本発明の徐放性組成物の製造方法により、W/O エマルジョンを安定に形成させ、製造中の薬物リークを抑制することができ、徐放性組成物の製造性が向上し、また薬物を高含量で取り込め、安定した薬物放出をする徐放性組成物を得ることが可能となる。さらに本発明方法を用いて製造された徐放性組成物は薬物を高含量で保持し、安定した薬物の放出特性を示し、医薬品として有用である。

10

本発明方法により、生理活性物質を含む水溶液と生体内分解性ポリマーの溶解液の混合液を安定化することができ、通常条件においてその混合液の粘度を 3000 c p 以下にすることができる。

15

本発明は、日本で出願された特願 2002-185352 を基礎としており、その内容は本明細書に総て包含されるものである。

## 請求の範囲

1. 生理活性物質および当該生理活性物質の約 1.5 倍モル以上の酸または塩基を含む水溶液と生体内分解性ポリマーの溶解液とを混合し、次いで当該混合液を乾燥する徐放性組成物の製造方法。
- 5 2. 水溶液が、生理活性物質と酸または塩基との塩を用いて得られる水溶液である請求項 1 記載の方法。
3. 徐放性組成物における生理活性物質の重量比が約 0.001～約 50 重量%である請求項 1 記載の方法。
4. 生理活性物質の約 1.5 倍モル以上の酸または塩基を含有せしめることを特徴とする、生理活性物質を含む水溶液と生体内分解性ポリマーの溶解液との混合液の安定化方法。
- 10 5. 生理活性物質の約 1.5 倍モル以上の酸または塩基を含有せしめることを特徴とする、生理活性物質を含む水溶液と生体内分解性ポリマーの溶解液との混合液の粘度を約 3000 cP 以下にする方法。
- 15 6. 生理活性物質が生理活性ペプチドである請求項 1、4 または 5 項記載の方法。
7. 生理活性ペプチドが LH-RH 誘導体である請求項 6 記載の方法。
8. LH-RH 誘導体が一般式  
5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z  
[式中、Y は DLeu、DAla、DTrp、DSer(tBu)、D2Nal または DHis(ImBzl) を示し、Z  
20 は NH-C<sub>7</sub>H<sub>5</sub> または Gly-NH<sub>2</sub> を示す。] で表される化合物である請求項 7 記載の方法。
9. 生理活性物質に対する酸または塩基の量が約 1.5～約 5 倍モルである請求項 1、4 または 5 項記載の方法。
10. 生理活性物質に対する酸または塩基の量が約 1.65～約 3 倍モルである請求項 1、4 または 5 項記載の方法。
- 25 11. 酸が有機酸である請求項 1、4 または 5 項記載の方法。
12. 有機酸が脂肪酸である請求項 11 記載の方法。
13. 脂肪酸が酢酸である請求項 12 記載の方法。
14. 生体内分解性ポリマーが  $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸重合体である請求項 1、4 または 5 項記載の方法。

15.  $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸重合体が乳酸-グリコール酸重合体である請求項14記載の方法。
16. 乳酸-グリコール酸重合体の乳酸とグリコール酸の組成モル比が100対0~50対50である請求項15記載の方法。
- 5 17. 乳酸-グリコール酸重合体の乳酸とグリコール酸の組成モル比が100対0である請求項16記載の方法。
18. 乳酸-グリコール酸重合体の重量平均分子量が5000~50000である請求項15記載の方法。
19. 乳酸-グリコール酸重合体の重量平均分子量が17000~30000である請求項15記載の方法。
- 10 20. 生体内分解性ポリマーが重量平均分子量5000以下の重合体含有量が約5重量%以下である、重量平均分子量15000~50000の乳酸重合体である請求項1記載の方法。
21. 生体内分解性ポリマーの末端カルボキシル基量が重合体の単位質量（グラム）あたり約20~約1000  $\mu\text{mol}$ （マイクロモル）の乳酸-グリコール酸重合体である請求項1記載の方法。
- 15 22. 生体内分解性ポリマーの末端カルボキシル基量が生理活性物質に対して約0.1~約5倍モルである請求項1記載の方法。
23. 生体内分解性ポリマーの溶解液が、水難溶性の有機溶媒を用いた溶解液である請求項1、4または5項記載の方法。
- 20 24. 水難溶性の有機溶媒がジクロロメタンである請求項23記載の方法。
25. 混合液が均一に混合されている請求項1、4または5項記載の方法。
26. 均一に混合された液がエマルションである請求項25記載の方法。
27. エマルションがW/O型である請求項26記載の方法。
- 25 28. W/Oエマルションのサイズが微細である請求項27記載の方法。
29. 混合液の乾燥が水中乾燥である請求項1記載の方法。
30. 水中乾燥の外水相に浸透圧調節剤の水溶液を用いる請求項29記載の方法。
31. 浸透圧調節剤がマンニトールである請求項30記載の方法。
32. 徐放性組成物の形態が微粒子である請求項1記載の方法。

3 3. 微粒子がマイクロスフェアあるいはマイクロカプセルである請求項 3 2 記載の方法。

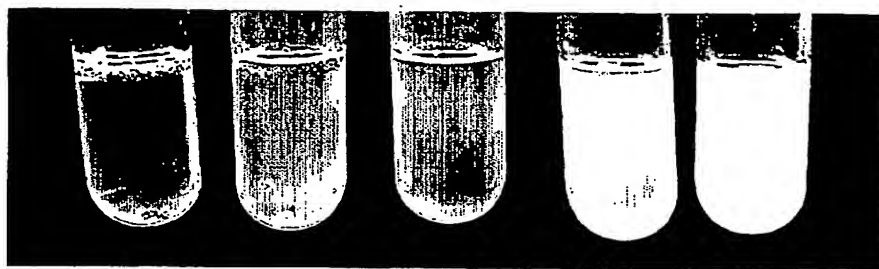
3 4. 1) 生理活性物質および 2) 水溶液に対して約 0.1~約 20 重量%の酸または塩基を含む水溶液と、生体内分解性ポリマーの溶解液とを混合し、次いで当該  
5 混合液を乾燥する徐放性組成物の製造方法。

3 5. 水溶液が、生理活性物質と酸または塩基との塩を用いて得られる水溶液である請求項 3 4 記載の方法。

3 6. 請求項 1 記載の方法を用いて製造された徐放性組成物。

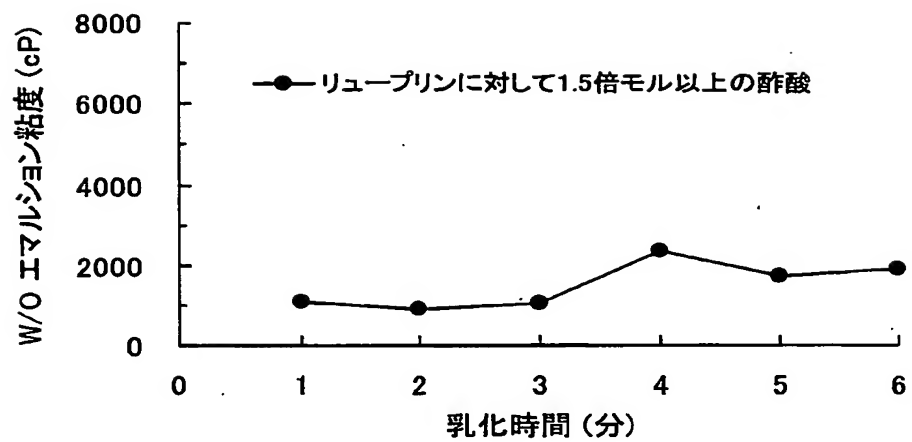
3 7. 生理活性物質を含有する徐放性製剤の製造のための、当該生理活性物質お  
10 よび当該生理活性物質の約 1.5 倍モル以上の酸または塩基を含む水溶液の使用。

図 1



酢酸／薬物モル比    1.4            1.6            1.8            2.3            2.8

図 2



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07950

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.<sup>7</sup> A61K47/30, A61K47/34, A61K47/12, A61K47/02, A61K47/06,  
A61K9/52, A61K9/50, A61K9/14, A61K38/04, A61K45/00,  
A61P15/00, A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.<sup>7</sup> A61K47/30, A61K47/34, A61K47/12, A61K47/02, A61K47/06,  
A61K9/52, A61K9/50, A61K9/14, A61K38/04, A61K45/00,  
A61P15/00, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
WPI (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 03/2092 A2 (TAKEDA CHEM.IND.LTD.), 09 January, 2003 (09.01.03), Full text; particularly, referential example C7 & US 2003/134800 A & EP 1330293 A2 & JP 2003-206240 A	1-37
P, X	WO 03/2091 A2 (TAKEDA CHEM.IND.LTD.), 09 January, 2003 (09.01.03), Full text; particularly, referential example C7 & JP 2003-206243 A	1-37
P, X	WO 03/15820 A1 (TAKEDA CHEM.IND.LTD.), 27 February, 2003 (27.02.03), Full text; particularly, page 11, lines 5 to 8; pages 54 to 55, referential example 1 & JP 2003-137814 A	1-37

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
12 September, 2003 (12.09.03)

Date of mailing of the international search report  
07 October, 2003 (07.10.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07950

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	JP 2003-171264 A (Taiyo Yakuhi Kogyo Kabushiki Kaisha), 17 June, 2003 (17.06.03), Full text; particularly, example 2 (Family: none)	1-37
P,X	WO 03/13609 A1 (TAKEDA CHEM.IND.LTD.), 20 February, 2003 (20.02.03), Full text; particularly, page 61 to 69, referential examples 22 to 24 & JP 2003-113120 A	1-37
P,X	WO 02/74340 A1 (TAKEDA CHEM.IND.LTD.), 26 September, 2002 (26.09.02), Full text; particularly, example 4 & JP 2003-212758 A	1-37
P,X	JP 2003-252751 A (TAKEDA CHEM.IND.LTD.), 10 September, 2003 (10.09.03), Full text; particularly, page 12, column 21, lines 43 to 47; example 1; experimental example 1 (Family: none)	1-37
X	EP 505966 A1 (HOECHST AG.), 30 September, 1992 (30.09.92), Full text; particularly, Claims 1, 4, 5(d); page 2, line 51; Beispiel 1 & AU 9213109 B & JP 5-70363 A	1-37
X	WO 01/5379 A1 (SAMYANG CORP.), 25 January, 2001 (25.01.01), Full text; particularly, examples 22, 27 & AU 2000/60247 B & EP 1196149 A1 & JP 2003-504393 A & US 6599519 A	1-37
X	JP 2000-143533 A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 23 May, 2000 (23.05.00), Full text; particularly, example 1; referential example 5 (Family: none)	1-37
X	WO 93/24150 A1 (ZENCA LTD.), 09 December, 1993 (09.12.93), Full text; particularly, page 3, lines 29 to 30; example 1 & FR 2691631 A1 & AU 9340847 B & GB 2282066 A & JP 8-501064 A & US 5889110 A & US 6034175 A & US 2002/198315 A	1-37



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07950

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 11-116499 A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 27 April, 1999 (27.04.99), Full text; particularly, page 2, column 2, Par. No. [0006]; examples 1, 4; referential example 3 (Family: none)	1-37
X	EP 761213 A2 (TAKEDA CHEM.IND.LTD.), 12 March, 1997 (12.03.97), Full text; particularly, page 10, lines 23 to 25; example 1 & CA 2184654 A1 & JP 9-132524 A & US 6045830 A	1-37
Y	EP 586238 A2 (TAKEDA CHEM.IND.LTD.), 09 March, 1994 (09.03.94), Full text; particularly, page 5, lines 49 to 51; referential example 5, 7, 9 & CA 2105374 A1 & JP 6-192068 A & US 5575987 A & US 5716640 A	1-37
Y	WO 01/83594 A1 (TANABE SEIYAKU CO.), 08 November, 2001 (08.11.01), Full text; particularly, page 21, lines 10 to 14 & AU 2001/52588 B & EP 1277787 A1	1-37
Y	EP 781548 A2 (TAKEDA CHEM.IND.LTD.), 02 July, 1997 (02.07.97), Full text; particularly, examples & CA 2192773 A1 & JP 9-221417 A	1-37
Y	EP 839525 A1 (TAKEDA CHEM.IND.LTD.), 06 May, 1998 (06.05.98), Full text; particularly, page 10, lines 25 to 33; examples & CA 2219698 A1 & JP 10-82496 A & US 6113943 A	1-37
Y	WO 00/40259 A1 (DONG KOOK PHARM.CO., LTD.), 13 July, 2000 (13.07.00), & JP 2002-534392 A	1-37
Y	WO 00/33809 A1 (MEDIOLANUM FARM SPA), 15 June, 2000 (15.06.00), & AU 2000/19711 B & EP 1137400 A1 & JP 2002-531486 A	1-37
Y	EP 779072 A1 (TAKEDA CHEM.IND.LTD.), 18 June, 1997 (18.06.97), & CA 2192782 A1 & JP 9-221418 A & US 5851451 A & US 6036976 A & JP 2001-252552 A	1-37

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07950

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

(See extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07950

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet(1)

In all the claims 1-36, at least  
a physiologically active substance,  
an acid or base, and  
a biodegradable polymer

constitute matters specifying the invention. On the other hand, in claim  
37, a solution of biodegradable polymer is not included in the matters  
specifying the invention.

Preparations corresponding to sustained-release preparations  
comprising an aqueous solution containing a physiologically active  
substance and an acid used in a molar amount of at least about 1.5  
times that of physiologically active substance are known as described  
in, for example, any of the following references among the literature  
listed in column C:

- EP 505966 A1 (HOECHST AG) 30 September, 1992 (30.09.92), whole document,  
especially claims 1, 4, 5(d), p.2 line 51, Beispiel 1 & AU 9213109  
B & JP 50-70363 A
- WO 01/5379 A1 (SAMYANG CORP) 25 January, 2001 (25.01.01), whole  
document, especially Examples 22, 27 & AU 2000/60247 B & EP 1196149  
A1 & JP 2003-504393 A & US 6599519 A
- JP 2000-143533 A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) 23 May, 2000  
(23.05.00), whole document, especially Example 1, Referential  
Example 5 (no family)
- WO 93/24150 A1 (ZENECA LTD) 09 December, 1993 (09.12.93), whole  
document, especially p.3 lines 29-30, Example 1 & FR 2691631 A1 &  
AU 9340847 B & GB 2282066 A & JP 8-501064 A & US 5889110 A & US 6034175  
A & US 2002/198315 A
- JP 11-116499 A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) 27 April, 1999  
(27.04.99), whole document, especially p.2 col. 2 [0006], Example  
1, Example 4, Referential Example 3 (no family)

Consequently, it cannot be stated that claims 1-36 on the one hand and  
claim 37 on the other hand share special technical features.  
Therefore, it cannot be recognized that these invention groups 1-37 are  
linked so as to form a single general inventive concept.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>1</sup> A61K47/30, A61K47/34, A61K47/12, A61K47/02, A61K47/06, A61K9/52, A61K9/50, A61K9/14, A61K38/04, A61K45/00, A61P15/00, A61P43/00		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>1</sup> A61K47/30, A61K47/34, A61K47/12, A61K47/02, A61K47/06, A61K9/52, A61K9/50, A61K9/14, A61K38/04, A61K45/00, A61P15/00, A61P43/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
WPI (DIALOG)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO 03/2092 A2 (TAKEDA CHEM IND LTD) 2003.01.09 文献全体、特に参考例 C 7 & US 2003/134800 A & EP 1330293 A2 & JP 2003-206240 A	1-37
P, X	WO 03/2091 A2 (TAKEDA CHEM IND LTD) 2003.01.09 文献全体、特に参考例 C 7 & JP 2003-206243 A	1-37
<input checked="" type="checkbox"/> C 欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	12.09.03	国際調査報告の発送日
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 大久保元浩 電話番号 03-3581-1101 内線 3452
		4C 8828

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO 03/15820 A1 (TAKEDA CHEM IND LTD) 2003.02.27 文献全体、特にp.11第5-8行、p.54-55参考例1 & JP 2003-137814 A	1-37
P, X	JP 2003-171264 A (大洋薬品工業株式会社) 2003.06.17 文献全体、特に実施例2 (ファミリーなし)	1-37
P, X	WO 03/13609 A1 (TAKEDA CHEM IND LTD) 2003.02.20 文献全体、特にp.61-69、参考例22-24 & JP 2003-113120 A	1-37
P, X	WO 02/74340 A1 (TAKEDA CHEM IND LTD) 2002.09.26 文献全体、特に実施例4 & JP 2003-212758 A	1-37
P, X	JP 2003-252751 A (武田薬品工業株式会社) 2003.09.10 文献全体、特にp.12第21欄第43-47行、実施例1、実験例1 (ファミリーなし)	1-37
X	EP 505966 A1 (HOECHST AG) 1992.09.30 文献全体、特にclaim1, 4,5(d)、p.2第51行、Beispiel 1 & AU 9213109 B & JP 5-70363 A	1-37
X	WO 01/5379 A1 (SAMYANG CORP) 2001.01.25 文献全体、特に Example22,27 & AU 2000/60247 B & EP 1196149 A1 & JP 2003-504393 A & US 6599519 A	1-37
X	JP 2000-143533 A (旭化成工業株式会社) 2000.05.23 文献全体、特に実施例1、参考例5 (ファミリーなし)	1-37
X	WO 93/24150 A1 (ZENECA LTD) 1993.12.09 文献全体、特にp.3第29-30行、Example 1 & FR 2691631 A1 & AU 9340847 B & GB 2282066 A & JP 8-501064 A & US 5889110 A & US 6034175 A & US 2002/198315 A	1-37
X	JP 11-116499 A (旭化成工業株式会社) 1999.04.27 文献全体、特にp.2第2欄【0006】、実施例1、実施例4、参考例3 (ファミリーなし)	1-37
Y	EP 761213 A2 (TAKEDA CHEM IND LTD) 1997.03.12 文献全体、特にp.10第23-25行、Example 1 & CA 2184654 A1 & JP 9-132524 A & US 6045830 A	1-37

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP 586238 A2 (TAKEDA CHEM IND LTD) 1994.03.09 文献全体、 特にp.5第49-51行、Reference Example 5,7,9 & CA 2105374 A1 & JP 6-192068 A & US 5575987 A & US 5716640 A	1-37
Y	WO 01/83594 A1 (TANABE SEIYAKU CO) 2001.11.08 文献全体、特 にp.21第10-14行 & AU 2001/52588 B & EP 1277787 A1	1-37
Y	EP 781548 A2 (TAKEDA CHEM IND LTD) 1997.07.02 文献全体、特 にExamples & CA 2192773 A1 & JP 9-221417 A	1-37
Y	EP 839525 A1 (TAKEDA CHEM IND LTD) 1998.05.06 文献全体、特 にp.10第25-33行、Examples & CA 2219698 A1 & JP 10-8249 6 A & US 6113943 A	1-37
Y	WO 00/40259 A1 (DONG KOOK PHARM CO LTD) 2000.07.13 & JP 2002-534392 A	1-37
Y	WO 00/33809 A1 (MEDIOLANUM FARM SPA) 2000.06.15 & AU 2000/19711.B & EP 1137400 A1 & JP 2002-531486 A	1-37
Y	EP 779072 A1 (TAKEDA CHEM IND LTD) 1997.06.18 & CA 2192782 A1 & JP 9-221418 A & US 5851451 A & US 6036976 A & JP 2001-252552 A	1-37

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

(特別ページ参照)

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## &lt;第II欄の続き&gt;

請求の範囲 1-36 は、いずれも少なくとも  
生理活性物質、  
酸または塩基、

及び

生体内分解性ポリマー

を発明特定事項としているのに対し、請求の範囲 37 は、生体内分解性ポリマーの溶解液が  
発明特定事項として含まれていない。

そして、生理活性物質及び同物質の約1.5倍モル以上の酸を含む水溶液で構成される徐放性  
製剤に相当する製剤は、C欄で挙げた文献中の例えば

- ・ EP 505966 A1 (HOECHST AG) 1992.09.30 文献全体、特にclaim1, 4, 5(d)、p.2第51行、  
Beispiel 1 & AU 9213109 B & JP 5-70363 A
- ・ WO 01/5379 A1 (SAMYANG CORP) 2001.01.25 文献全体、特に Example22, 27 & AU  
2000/60247 B & EP 1196149 A1 & JP 2003-504393 A & US 6599519 A
- ・ JP 2000-143533 A (旭化成工業株式会社) 2000.05.23 文献全体、特に実施例 1,  
参考例 5 (ファミリーなし)
- ・ WO 93/24150 A1 (ZENECA LTD) 1993.12.09 文献全体、特にp.3第29-30行、Example 1  
& FR 2691631 A1 & AU 9340847 B & GB 2282066 A & JP 8-501064 A & US  
5889110 A & US 6034175 A & US 2002/198315 A
- ・ JP 11-116499 A (旭化成工業株式会社) 1999.04.27 文献全体、特にp.2第2欄【0006】、  
実施例 1, 実施例 4, 参考例 3 (ファミリーなし)

のいずれかに記載されているとおりの既知であることから、請求の範囲 1-36 と請求の範囲  
37 は、互いに特別な技術的特徴を共有しているとはいえない。

よって、これらの発明群 1-37 は単一の一般的発明概念を形成するように連関している  
とは認められない。